

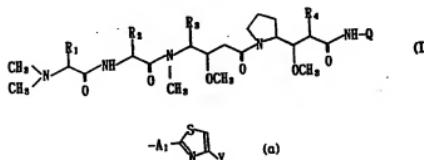
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類5 C07K 5/06, A61K 37/02	A1	(II) 国際公開番号 WO 93/03054
		(43) 国際公開日 1993年2月18日(18.02.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01005		(81) 指定国 AT(欧洲特許), AU, BE(欧洲特許), GA, OH(欧洲特許), DE(欧洲特許), DK(欧洲特許), ES(欧洲特許), FR(欧洲特許), GB(欧洲特許), GR(欧洲特許), IE(欧洲特許), IT(欧洲特許), JP, KR, LU(欧洲特許), MC(欧洲特許), NL(欧洲特許), SE(欧洲特許), US.
(22) 国際出願日 1992年8月6日(08.08.92)		
(30) 優先権データ 特願平3/223534 1991年8月9日(09.08.91) JP 特願平3/225391 1991年8月12日(12.08.91) JP		
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 帝國製薬株式会社 (TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.) (JP/JP) 〒107 東京都港区赤坂二丁目5番1号 Tokyo, (JP)		添付公開書類 国際検査報告書
(72) 発明者: かよひ		
(73) 発明者/出願人(米国についてのみ) 柳原泰一(SAKAKIBARA, Kyochi) (JP/JP) 〒152 東京都目黒区八雲4-3-14 Tokyo, (JP) 柳原昌司(GONDO, Masasaki) (JP/JP) 〒245 神奈川県横浜市泉区泉町4-3-1 サンヌーベル泉町4-3-1 Kanagawa, (JP) 宮崎宏一(MIYAZAKI, Koichi) (JP/JP) 〒243-04 神奈川県横浜市泉区426-1 えびが丘四丁目6-406 Kanagawa, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 小田島平一, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番1号 日本自動車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP)		

(54) Title : NOVEL TETRAPEPTIDE DERIVATIVE

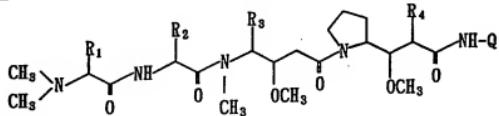
(54) 発明の名称 新規なテトラペプチド誘導体



(57) Abstract

A tetrapeptide derivative represented by general formula (I) or its salt, having a higher cytostatic activity than dolastatin 10, thus being useful as an antitumor drug wherein R₁, R₂, R₃ and R₄ may be the same or different from one another and each represents hydrogen, lower alkyl or aralkyl; and Q represents (a) or -A₂-R₇, wherein A₁ represents a direct bond or -CH₂-; Y represents hydrogen or -COR₈; R₅ represents hydrogen, lower alkyl or aralkyl, R₆ represents hydroxy, lower alkoxy, aralkyloxy or -NR₉R₉ wherein R₈ and R₉ may be the same or different from each other and each represents hydrogen, lower alkyl, phenyl or a 4- to 7-membered heterocyclic group bearing one or two heteroatoms selected among S, O and N, or alternatively R₈ and R₉ may form together with the nitrogen atom to which they are bonded a 4- to 7-membered heterocyclic ring which may further bear one heteroatom selected among S, O and N, A₂ represents a direct bond or lower alkylene, and R₇ represents cycloalkyl, aryl or indolyl, provided that the case where both R₁ and R₂ represent isopropyl, R₃ represents sec-butyl, R₄ represents methyl, and Q represents α-(2-thiazolyl)phenethyl is excluded.

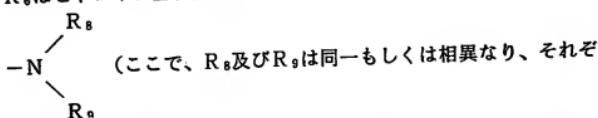
(57) 要約式



式中、

R₁、R₂、R₃及びR₄は同一もしくは相異なり、それぞれ水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を表わし；

Qは  又は $-A_2-R_7$ の基を表わし、ここで

A₁は直接結合又は $-\text{CH}-$ を表わし、Yは水素原子又は $-\text{COR}_6$ を表わし、R₅は水素原子、低級アルキル基又はアラルキルを表わし、R₆はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基又は

R₈とR₉はそれらが結合する窒素原んど一緒にになってさらにS、O及びNから選ばれる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい4~7員の複素環式環を形成していてもよい)を表わし、

A₂は直接結合又は低級アルキレン基を表わし、

R₇はシクロアルキル基、アリール基又はインドリル基を表わす、ただし、R₁及びR₂がイソプロピル基を表わし、R₃がsec-ブチル基を表わし、R₄がメチル基を表わし、そしてQが $\alpha-(2-$ チアゾリル) フエネチル基を表わす場合を除く、

で示されるテトラペプチド誘導体又はその塩は、ドラスタチン10よりも高い細胞増殖抑制作用を有しており、抗腫瘍剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	FI フィンランド	MR モーリタニア
AU オーストラリア	FR フランス	MW マラウイ
BB バルバードス	GA ガンブ	NL オランダ
BE ベルギー	GB イギリス	NO ノルウェー
BF ブルタニア・ファツ	GN ギニア	NZ ニュージーランド
BG ブルガリア	GR ギリシャ	PL ポーランド
BJ ビナン	HU ハンガリー	PT ポルトガル
BR ブラジル	IE アイルランド	RO ルーマニア
CA カナダ	IT イタリア	RU ロシア連邦
CF 中央アフリカ共和国	JP 日本	SD スーダン
CG コンゴ	KP 制度主主義人民共和国	SE スウェーデン
CH スイス	KR 大韓民国	SK スロバキア共和国
CL チリ	LI リヒテンシュタイン	SN ソンゴガル
CM チュニジア	LK スリランカ	SU シベリエト連邦
CS カメルーン	LU ルセンブルグ	TD ナイギニア
DE チェコ共和国	MG モザン比	TG チад
DK ドイツ	ML モリタニア	UA ウクライナ
DK デンマーク	MN モンゴル	US 米国
ES スペイン		

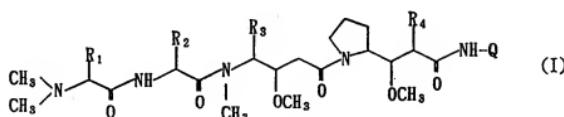
明細書

新規なテトラペプチド誘導体

技術分野

本発明は抗腫瘍作用を有する新規なテトラペプチド誘導体に関し、さら

5 らに詳しくは式



10

式中、

R₁、R₂、R₃及びR₄は同一もしくは相異なり、それぞれ水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を表わし；

15

Qは $-A_1 - \begin{array}{c} \text{S} \\ | \\ \text{N} \end{array} - Y$ 又は $-A_2 - R_7$ の基を表わし、ここで

R₅

A₁は直接結合又は $- \text{CH} -$ を表わし、

Yは水素原子又は $- \text{COR}_6$ を表わし、

R₅は水素原子、低級アルキル基又はアラルキルを表わし、

20

R₆はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基又は

$\begin{array}{c} \text{R}_8 \\ \diagdown \quad \diagup \\ - \text{N} - \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_9 \end{array}$

(ここで、R₈及びR₉は同一もしくは相異なり、それぞれ水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はS、O及びNから選

ばれる 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員の複素環式基を表わ

すか、

或いは

R₈とR₉はそれらが結合する窒素原子と一緒にになってさらにS、O
及びNから選ばれる 1 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 4 ~ 7 員
の複素環式環を形成していてもよい) を表わし、

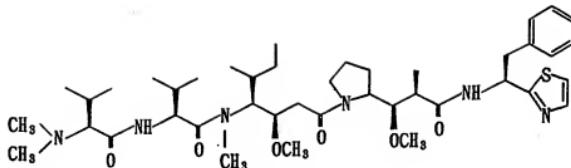
A₂は直接結合又は低級アルキレン基を表わし、

R₇はシクロアルキル基、アリール基又はインドリル基を表わす、
ただし、R₁及びR₂がイソプロピル基を表わし、R₃がsec-ブ
チル基を表わし、R₄がメチル基を表わし、そしてQがα-(2-
チアゾリル) フエネチル基を表わす場合を除く、

で示されるテトラペプチド誘導体又はその塩に関する。

背景技術

海の軟体動物であるアメフラシ類縁のタツナミガイ (*Dolabella auric
ularia*) から細胞生長抑制作用及び/又は抗新生物作用を有するペプチ
ドの単離は今までにいくつかなされており、それらのペプチドはドラス
タチン 1 ~ 15 と称されている。このうち、ドラスタチン 10 は、19
87 年ペチット等によりインド洋産のタツナミガイから抽出された下記
構造式をもつペントペプチドで、既知の化合物の中で最強の細胞生長抑
制作用を有する化合物として知られている (ペチット等、ジヤーナル・
オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.),
109 卷, 6883 頁, (1987 年) 及び特開平 2-167278 号
公報参照)。



5

[ドラスタチン10]

また、近年になって、ドラスタチン10そのものの全合成については発表がなされたが（アメリカ特許第4978744号参照）、その誘導体に関しては、現在までのところ全く知られていない。

本発明者らは、ドラスタチン10の誘導体について研究を重ねた結果、前記式（I）で表されるある種のドラスタチン10アナローグが、ドラスタチン10よりも高い細胞増殖制御作用を有することを見いたした。さらに、これらの化合物の多くはドラスタチン10よりも治療比（最大有効量／30%延命率の用量）が大きく且つ毒性も低いので抗腫瘍剤として優れていることを見いたした。

即ち、ドラスタチン10のアミノ酸アナローグがオリジナルのドラスタチン10よりも高活性を示すばかりでなく、意外なことにそのチアゾール環にカルボキシル誘導体を導入することにより、その作用が格段に増強することを認めた。更に全く驚くべきことに、チアゾール環を除去したような誘導体が、ドラスタチン10よりも遥かに高活性であることを見出した。

発明の開示

これらの知見をもとに完成した本発明の態様は以下の三つのカテゴリに分類し得る。

- (1) ドラスタチン10のアミノ酸置換体およびそれらの合成
- (2) チアゾール環のカルボキシル誘導体およびそれらの合成
- (3) チアゾール環を除去したテトラペプチド誘導体およびそれらの合成

5 カテゴリー(1)に属する化合物群の合成については後記フローシート1、2、3で説明され、カテゴリー(2)に属する化合物の合成については後記フローシート4、5で説明される。またカテゴリー(3)に属する化合物群の合成については後記フローシート6で説明される。

本明細書において「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

10 前記式(I)において、「低級アルキル基」は直鎖状又は分枝鎖状のいずれであつてもよく、例えばメチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、イソヘキシル基等が挙げられ、「アラルキル基」はアリールー低級アルキル基の意味であり、例えばベンジル、フェニル基等が挙げられる。また、「低級アルコキシ基」は低級アルキル部分が上記の意味を有する低級アルキル-O-基であり、例えばメトキシ、エトキシ、n-ブロボキシ、イソブロボキシ、tert-ブトキシ基等が含まれ、「アラルキルオキシ基」はアラルキル部分が上記の意味を有するアラルキル-O-基であり、例えばベンジルオキシ、フェニルオキシ基等が含まれる。さらに、「低級アルキレン基」は、直鎖状又は分枝鎖状のいずれであつてもよく、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、メチルメチレン、ブロビレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン基等が挙げられ、「シクロア

ルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル基等の炭素原子数3～7個を有するシクロアルキル基が挙げられ、「アリール基」としては例えばフェニル、ナフチル基等が挙げられる。

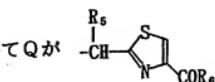
R₈又はR₉において「S、O及びNから選ばれる1又は2個のヘテロ原子を含む4～7員の複素環式基」を表わす場合の該複素環式基の例としては、アゼチジニル、フリル、チエニル、ビリジル、ビペリジニル、アゼビニル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ビリミジニル、ビリダジニル基等が挙げられ、一方、R₈とR₉が「それらが結合する窒素原子と一緒にになってさらにS、O及びNから選ばれる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～7員の複素環式環」を表わす場合の該複素環式環の例としては、アゼチジノ、ヒロリジノ、ビペリジノ、1-パーヒドロアゼビニル、ヒペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ基等を挙げることができる。

15 しかし、 $\begin{array}{c} R_8 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -N & \\ \diagdown \quad \diagup \\ R_9 \end{array}$ の基の例としては、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、フリルアミノ、ビリジルアミノ、2-チアゾリルアミノ、イミダゾリルアミノ、ビリミジニルアミノ、ビロリジノ、ビペリジノ、モルホリノ基等を挙げることができる。

20 前記式(I)の化合物において好ましい一群の化合物は、Qが

 (ここでR₅は前記の意味を有する) を表わす場合の化合物であり、この中でも特にR₁、R₂、R₃、R₄及びR₅のうち4つの基がドラスタチン10 (R₁及びR₂がイソプロピル基で、R₃がsec-ブチル基で、R₄がメチル基で、R₅がベンジル基である化合物) と同じ基を表わし、残りの1つの基のみがドラスタチン10と異なる基を表わす場合の化合物がとりわけ好適である。

また、好ましい別の一群の化合物は、R₁及びR₂がイソプロピル基を表わし、R₃がsec-ブチル基を表わし、R₄がメチル基を表わし、そ

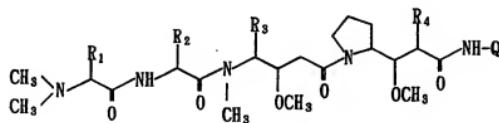
 してQが (ここでR₅はベンジル基を表わし、R₆は前記の意味を有する) を表わす場合の化合物である。

さらに、好ましい別の一群の化合物は、Qが-A₂-R₇ (ここでA₂は低級アルキレン基を表わし、R₇は前記の意味を有する) を表わす場合の化合物である、この中でも特にR₁及びR₂がイソプロピル基を表わし、R₃がsec-ブチル基を表わし、R₄がメチル基を表わし、そしてR₇がアリール基を表わす化合物が好適りである。

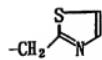
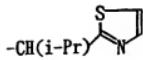
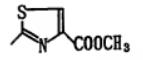
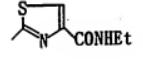
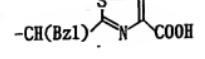
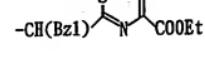
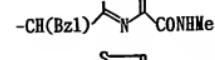
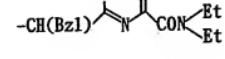
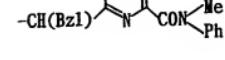
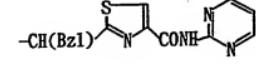
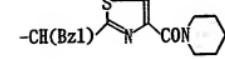
なお、本発明の前記式(I)の化合物において、置換基R₁、R₂、R₃、R₄及びR₅並びにメトキシ基が結合している炭素原子は不整炭素原子であるので、それらは任意のR又はSの立体配置を有することができ、それらは全て本発明の範囲に包含されるが、薬理活性の点からみると、ドラスタチン10と同じ立体配置を有する化合物が好ましい。

本発明により提供される前記指揮(I)の化合物の代表例としては、

後記実施例に掲げるものその他に次のものを挙げることができる。



化合物No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q
1	i-Pr	i-Pr	i-Bu	Me	
2	Et	"	s-Bu	"	
3	n-Pr	"	"	"	"
4	i-Bu	"	"	"	"
5	i-Pr	n-Pr	"	"	"
6	"	i-Bu	"	"	"
7	"	i-Pr	H	"	"
8	"	"	Et	"	"
9	"	"	t-Bu	"	"
10	"	"	1-Me-Bu	"	"
11	"	"	i-Pe	"	"
12	"	"	Bzl	"	"
13	"	"	s-Bu	Et	"
14	"	"	"	n-Pr	"

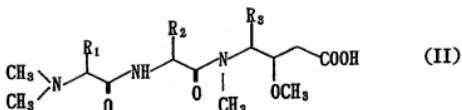
15	-	-	-	Me	
16	-	-	-	-	
17	-	-	-	-	
18	-	-	-	-	
19	-	-	-	-	
20	-	-	-	-	
21	-	-	-	-	
22	-	-	-	-	
23	-	-	-	-	
24	-	-	-	-	
25	-	-	-	-	
26	-	-	-	-	

27	"	"	"	"	-Np
28	"	"	"	"	-CH ₂ — 
29	"	"	"	"	-CH(Me)CH ₂ -Ph
30	"	"	"	"	-(CH ₂) ₄ -Ph
31	"	s-Bu	"	"	-CH ₂ CH ₂ Ph
32	"	i-Pr	i-Pr	"	"
33	"	"	n-Pr	"	"
34	"	"	s-Bu	H	"
35	"	"	"	Et	"

上記各基において、Meはメチル基、Etはエチル基、Prはプロピル基、Buはブチル基、Peはベンチル基、Bzlはベンジル基、Phはフェニル基、Npはナフチル基を意味している。

前記式(I)のテトラペプチド誘導体は塩として存在することができ、そのような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩を挙げることができる。

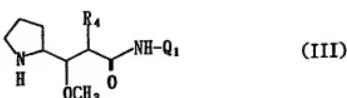
本発明によれば、前記式(I)のテトラペプチド誘導体は、例えばペプチド化学の分野で周知の液相合成法(イー・シユレーダー及びケイ・リュブケ著「ザ・ペプタイズ」第1巻、76~136頁、1965年アカデミック・プレス発行参照)に従つて各アミノ酸又はペプチドフラグメントを縮合させることにより製造することができるが、特に下記式(I I)



式中、R₁、R₂及びR₃は前記の意味を有する、

5

のトリペプチドフラグメントと、下記式 (III)



10

式中、R₄は前記の意味を有し、Qは $-A_1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Y}$ 又は $-A_2-\text{R}_7$

の基を表わし、ここでY₁は水素原子又はメトキシカルボニル基を表わし、

15

A₁、A₂及びR₇は前記の意味を有する、

20

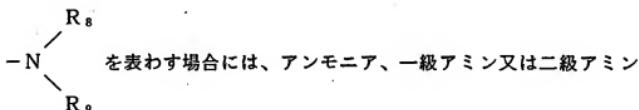
のフラグメントとを縮合させることにより合成するのが、上記式 (II) 及び (III) の各フラグメントの合成のし易さ、それらの縮合時においてラセミ化の心配がないこと等から最も好適である。基Qにおいてチアゾール環の4一位の置換基Yがメトキシカルボニル基以外の基-COR₆を表わす場合の化合物を得るために、Yがメトキシカルボニル基を表わす式 (I) の化合物を製造した後、そのメトキシカルボニル基を所望の基-COR₆に変換すればよい。

反応は、一般に、不活性溶媒、例えばクロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルホルムアミド(DMF)、アセ

トニトリル等の中で、必要に応じて有機塩基、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)等の存在下に、縮合剤、例えばジシクロヘキシカルボジイミド(DCC)ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、シアノリん酸ジエチル(DPEC)、いわゆるBOP試薬等で処理することにより行うことができる。

反応温度は、通常-10°C乃至室温、好ましくは0°C前後であり、式(II)の化合物に対する式(III)の化合物、有機塩基及び縮合剤の各々の使用割合は、式(II)の化合物1モル当たり式(III)の化合物は少なくとも1モル、好ましくは1.0~1.1モル程度用い、有機塩基は2モル程度、縮合剤は等モル程度用いるのが有利である。

基Qにおけるチアゾール環の4ー位の置換基Yがメトキシカルボニル基を表わす化合物から基-CO-R₆を表わす化合物への変換は、例えば、R₆がヒドロキシ基を表わす場合はアルカリ加水分解することにより行うことができ、また、R₆が他の低級アルコキシ基又はアラルキルオキシ基を表わす場合は、R₆がヒドロキシ基を表わす場合の化合物を、常法に従い、エステル化することにより行うことができ、一方、R₆が



で処理することにより容易に行うことができる。

かくして、目的とする式(I)のテトラベプチド誘導体が生成し、反応混合物からの単離、精製は、再結晶、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過、高速液体クロマトグラフィー等により行うことができる。

なお、前記反応において出発原料として使用される前記式(II)及び前記式(III)の化合物は、従来の文献に未載の新規な化合物であり、その構成成分である各アミノ酸を液相合成法で縮合することにより容易に製造することができる。

本発明の式(I)のテトラペプチド誘導体は、ドラスタチン10よりも高い細胞増殖抑制作用を有しており、急性骨髓白血病、急性リンパ球白血病、慢性黒色腫、肺の腺癌、神経芽腫、肺の小細胞癌、胸部癌、結腸癌、卵巣癌、膀胱癌などの治療に有用である。

細胞成長抑制作用のスクリーニングは、リンパ球白血病P388細胞を用いて行った。この結果を下記表に示す。

表

<u>化合物の実施例No.</u>	<u>ED₅₀ (μg/ml)</u>
1	3.1×10^{-6}
4	1.7×10^{-6}
5	3.1×10^{-5}
15	2.4×10^{-7}
16	2.7×10^{-5}
23	$< 1.0 \times 10^{-6}$
25	$< 1.0 \times 10^{-6}$
26	$< 1.0 \times 10^{-6}$
28	2.9×10^{-6}
ドラスタチン10	7.0×10^{-4}

本発明に係る化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、

固体形態（例えば錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など）、半固体形態（例えば坐剤、軟膏など）又は液体形態（注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかして、上記製剤に使用し得る無毒性の添加物としては、例えばデン粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレンギリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シリツブ、エタノール、プロピレンギリコール、ワセリン、カーボツクス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

該薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、一般に固体及び半固体形態の場合には0.1～50重量%の濃度で、
15 そして液体形態の場合には0.05～10重量%の濃度で含有している
ことが望ましい。

本発明の化合物の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医者の診断等により広範に変えることができるが、一般に1日当たり、0.01～50mg/kg程度とすることはできる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医者の診断に応じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

以下、参考例及び実施例により本発明をさらに説明する。

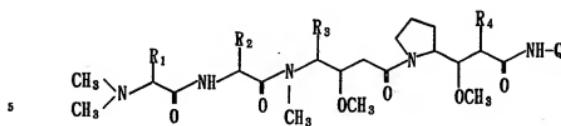
なお、参考例及び実施例において用いる化合物番号に対応する化合物の構造については、以下のフローシート1～6を参照されたい。ここで、
Zはベンジルオキシカルボニル基、Meはメチル基、BU'はtert
-ブチル基、Bocはtert-ブトキシカルボニル基、Bzlはベン
ジル基を表わし、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆及び-A₂-R₇は前記
の意味を有している。

10

15

20

後記実施例に掲げるものその他に次のものを挙げることができる。



化合物No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q
1	i-Pr	i-Pr	i-Bu	Me	
10					
2	Et	"	s-Bu	"	
3	n-Pr	"	"	"	"
4	i-Bu	"	"	"	"
15					
5	i-Pr	n-Pr	"	"	"
6	"	i-Bu	"	"	"
7	"	i-Pr	H	"	"
8	"	"	Et	"	"
9	"	"	t-Bu	"	"
10	"	"	1-Me-Bu	"	"
20					
11	"	"	i-Pe	"	"
12	"	"	Bzl	"	"
13	"	"	s-Bu	Et	"
14	"	"	"	n-Pr	"

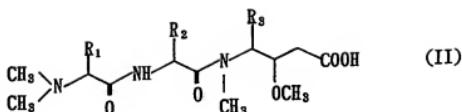
15	-	-	-	Me	
16	-	-	-	-	
17	-	-	-	-	
18	-	-	-	-	
19	-	-	-	-	
20	-	-	-	-	
21	-	-	-	-	
22	-	-	-	-	
23	-	-	-	-	
24	-	-	-	-	
25	-	-	-	-	
26	-	-	-	-	

27	"	"	"	"	-Np
28	"	"	"	"	-CH ₂ - 
29	"	"	"	"	-CH(Me)CH ₂ -Ph
30	"	"	"	"	-(CH ₂) ₄ -Ph
31	"	s-Bu	"	"	-CH ₂ CH ₂ Ph
32	"	i-Pr	i-Pr	"	"
33	"	"	n-Pr	"	"
34	"	"	s-Bu	H	"
35	"	"	"	Et	"

上記各基において、Meはメチル基、Etはエチル基、Prはプロピル基、Buはブチル基、Peはペンチル基、BzIはベンジル基、Phはフェニル基、Npはナフチル基を意味している。

前記式(I)のテトラペプチド誘導体は塩として存在することができ、そのような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩を挙げることができる。

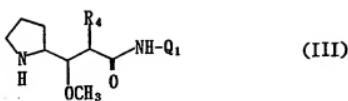
本発明によれば、前記式(I)のテトラペプチド誘導体は、例えばペプチド化学の分野で周知の液相合成法(イー・シユレーダー及びケイ・リュブケ著「ザ・ペプタイズ」第1巻、76~136頁、1965年アカデミック・プレス発行参照)に従つて各アミノ酸又はペプチドフラグメントを縮合させることにより製造することができるが、特に下記式(I I)



式中、R₁、R₂及びR₃は前記の意味を有する、

5

のトリペプチドフラグメントと、下記式 (III)



10

式中、R₄は前記の意味を有し、Qは $-A_1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Y}$ 又は $-A_2-\text{R}_7$

の基を表わし、ここでY₁は水素原子又はメトキシカルボニル基を表わし、

15

A₁、A₂及びR₇は前記の意味を有する、

のフラグメントとを縮合させることにより合成するのが、上記式 (II) 及び (III) の各フラグメントの合成のし易さ、それらの縮合時においてラセミ化の心配がないこと等から最も好適である。基Qにおいてチアゾール環の4一位の置換基Yがメトキシカルボニル基以外の基-COR₆を表わす場合の化合物を得るために、Yがメトキシカルボニル基を表わす式 (I) の化合物を製造した後、そのメトキシカルボニル基を所望の基-COR₆に変換すればよい。

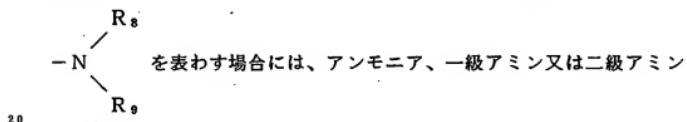
20

反応は、一般に、不活性溶媒、例えばクロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルホルムアミド(DMF)、アセ

トニトリル等の中で、必要に応じて有機塩基、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)等の存在下に、縮合剤、例えばジシクロヘキシカルボジイミド(DCC)ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、シアノりん酸ジエチル(DPEC)、いわゆるBOP試薬等で処理することにより行うことができる。

反応温度は、通常-10°C乃至室温、好ましくは0°C前後であり、式(II)の化合物に対する式(III)の化合物、有機塩基及び縮合剤の各々の使用割合は、式(II)の化合物1モル当たり式(III)の化合物は少なくとも1モル、好ましくは1.0~1.1モル程度用い、有機塩基は2モル程度、縮合剤は等モル程度用いるのが有利である。

基Qにおけるチアゾール環の4ー位の置換基Yがメトキシカルボニル基を表わす化合物から基-CO-R₆を表わす化合物への変換は、例えば、R₆がヒドロキシ基を表わす場合はアルカリ加水分解することにより行うことができ、また、R₆が他の低級アルコキシ基又はアラルキルオキシ基を表わす場合は、R₆がヒドロキシ基を表わす場合の化合物を、常法に従い、エステル化することにより行うことができ、一方、R₆が



で処理することにより容易に行うことができる。

かくして、目的とする式(I)のテトラベブチド誘導体が生成し、反応混合物からの単離、精製は、再結晶、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過、高速液体クロマトグラフィー等により行うことができる。

なお、前記反応において出発原料として使用される前記式(II)及び前記式(III)の化合物は、従来の文献に未載の新規な化合物であり、その構成成分である各アミノ酸を液相合成法で縮合することにより容易に製造することができる。

本発明の式(I)のテトラペプチド誘導体は、ドラスタチン10よりも高い細胞増殖抑制作用を有しており、急性骨髓白血病、急性リンパ球白血病、慢性黒色腫、肺の腺癌、神経芽腫、肺の小細胞癌、胸部癌、結腸癌、卵巣癌、膀胱癌などの治療に有用である。

細胞成長抑制作用のスクリーニングは、リンパ球白血病P388細胞を用いて行った。この結果を下記表に示す。

表

<u>化合物の実施例No.</u>	<u>ED₅₀ (μg/ml)</u>
1	3.1×10^{-6}
4	1.7×10^{-6}
5	3.1×10^{-5}
15	2.4×10^{-7}
16	2.7×10^{-5}
23	$< 1.0 \times 10^{-6}$
25	$< 1.0 \times 10^{-6}$
26	$< 1.0 \times 10^{-6}$
28	2.9×10^{-6}
ドラスタチン10	7.0×10^{-4}

本発明に係る化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、

固体形態（例えば錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など）、半固体形態（例えば坐剤、軟膏など）又は液体形態（注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかして、上記製剤に使用し得る無毒性の添加物としては、例えばデン粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレンギリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロツブ、エタノール、プロピレンギリコール、ワセリン、カーボツクス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

該薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、一般に固体及び半固体形態の場合には0.1～50重量%の濃度で、そして液体形態の場合には0.05～10重量%の濃度で含有していることが望ましい。

本発明の化合物の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医者の診断等により広範に変えることができるが、一般に1日当たり、0.01～50mg/kg程度とすることはできる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医者の診断に応じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

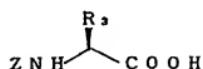
以下、参考例及び実施例により本発明をさらに説明する。

なお、参考例及び実施例において用いる化合物番号に対応する化合物の構造については、以下のフローシート1～6を参照されたい。ここで、
Zはベンジルオキシカルボニル基、Meはメチル基、BU'はtert
-ブチル基、Bocはtert-ブトキシカルボニル基、Bzlはベン
ジル基を表わし、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆及び-A₂-R₇は前記
の意味を有している。
5

10

15

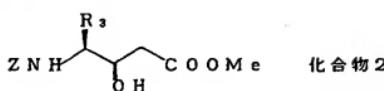
20

フローシート 1

参考例 1



参考例 2



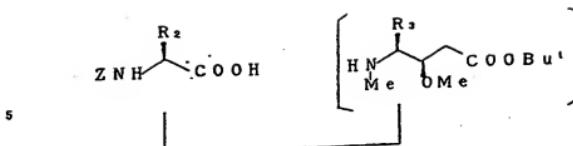
参考例 3



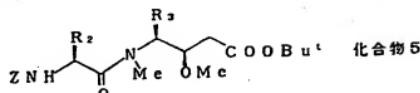
参考例 4



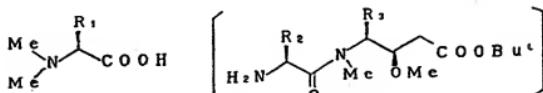
16



参考例 5

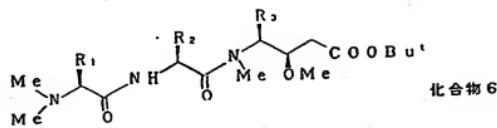


16

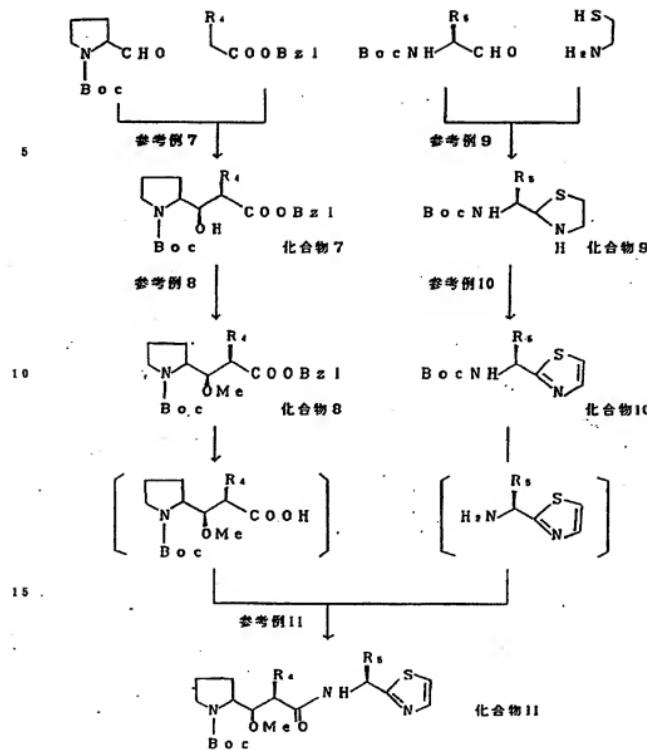


15

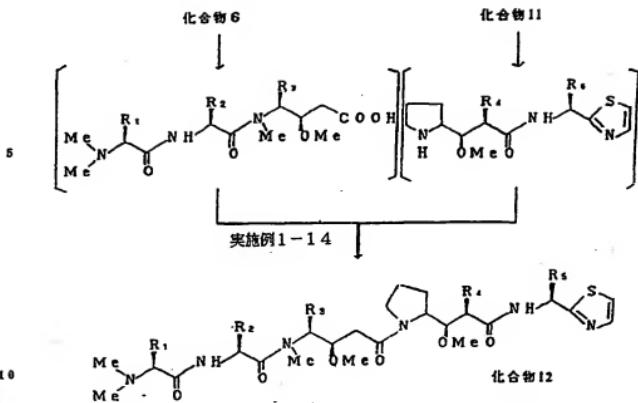
参考例 6



20

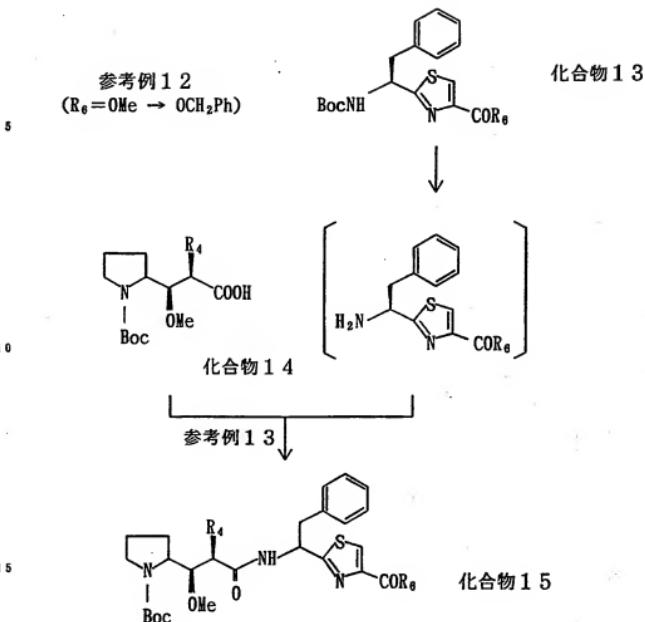
フローシート2

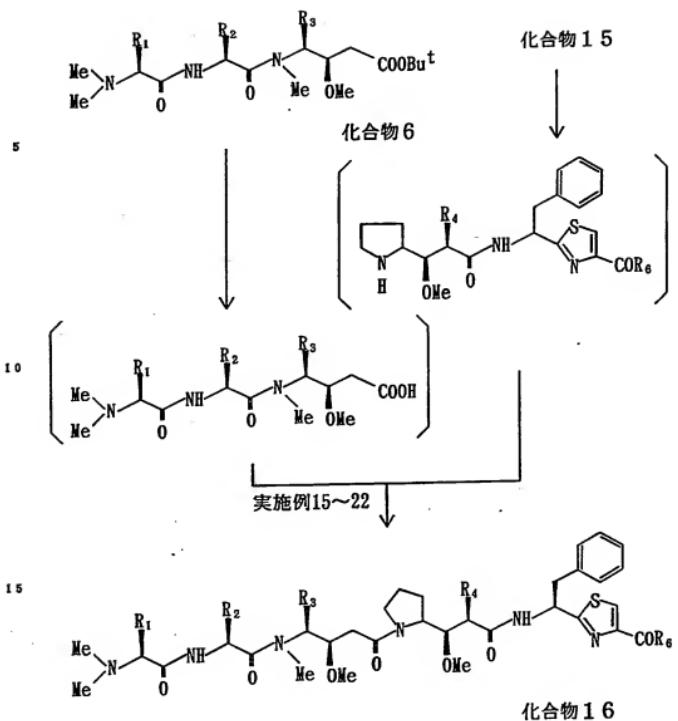
フローシート3



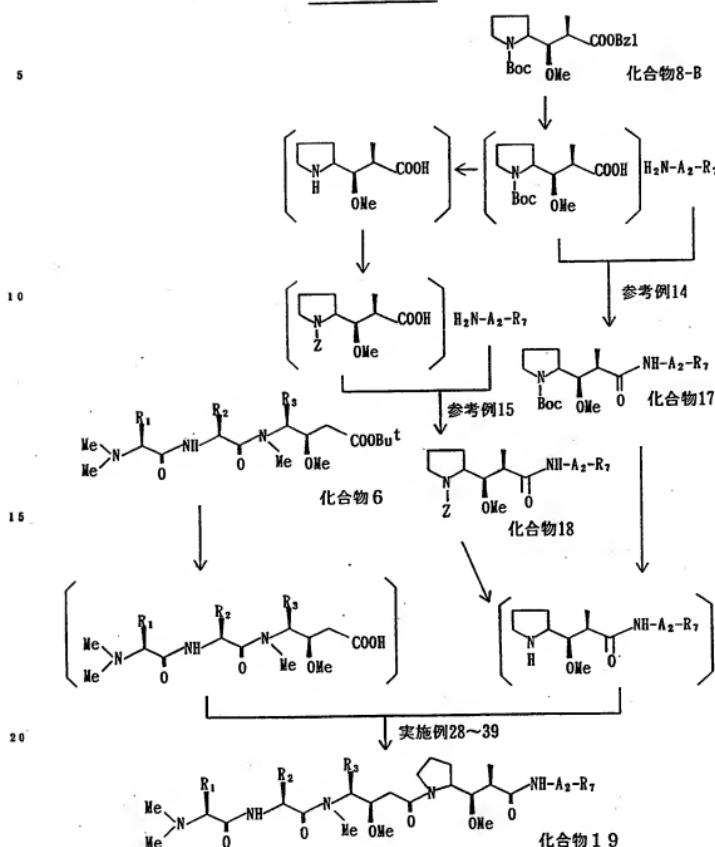
15

20

フローシート 4

フローシート 5

フローシート 6



参考例 1-A

化合物 1-A (化合物 1において $R_3 = CH_3$ である化合物) の製造

Z-アラニン 11. 15 g (50ミリモル) をテトラヒドロフラン、
140 ml に溶かし、これにカルボニルイミダゾール 9. 72 g (60
ミリモル) を投入し室温で 4~5 時間攪拌する。

一方マロン酸モノメチルエステルカリウム塩 17. 16 g (110
ミリモル) と無水塩化マグネシウム 7. 60 g (80ミリモル) とをテト
ラヒドロフラン 150 ml にけん渦させ 55° の水浴上で加温しつつ 6
時間攪拌する。ついでこの反応液を氷冷し、これに上記の反応液を一度
に注入し直ちに冷却浴を除いて室温にて 24 乃至 48 時間攪拌をつづけ
る。

反応液に水少量を加え、析出したワックス状沈澱から澄明な上清液を
デカントし、これを減圧濃縮して油状物を得る。上記ワックス状残渣お
よびこの油状物それぞれに酢酸エチルおよび氷冷した 4 N 塩酸を加えて
ふりませて溶かし両方合せたのち分液し、水層を再び酢酸エチルで抽出
する。酢酸エチル層を氷冷 2 N 塩酸および飽和重曹水で洗い、乾燥し、
溶媒を留去して淡黄色油状物 13. 50 g を得る。シリカゲルのカラム
クロマトグラフィー (溶出液：酢酸エチル-*n*-ヘキサン (1 : 1))
で精製し、無色~微黄色の油状物として目的の化合物 1-A を得る。1
2. 96 g (92. 9%)。

$[\alpha]_{D}^{26} -17.7^{\circ}$ ($c=1.01$, MeOH)

1H -NMR ($CDCl_3$, δ) 1.38(3H, d, $J=7.1$ Hz)、3.55(2H, s)、3.72(3
H, s)、4.45(1H, m, $J=7.1$ Hz)、5.11(2H, s)、
5.25~5.55(1H, m)、7.34(5H, s)

参考例 1-A と全く同様にして参考例 1-B、1-C、1-D、1-E
を行ない、化合物 1-B、1-C、1-D、1-E をそれぞれ油状物と
して得た。

5

10

15

20

5

10

15

20

参考例	化合物	R_3	收率	$[\alpha]_D^*$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ)
1-B	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	88.9%	N.D.	0.75~1.05(6H, m), 1.1~2.1(4H, m), 3.54(2H, s)、3.72(3H, s)、4.1~4.6(1H, m), 5.11(2H, s)、5.2~5.5(1H, m)、7.34(5H, s)	
1-C	$\text{CH}_3 > \text{CH}-$ CH_3	87.5%	-22.3° (26°)	0.82(3H, d, $J=6.8$ Hz)、1.03(3H, d, $J=6.8$ Hz), 2.0~2.4(1H, m)、3.54(2H, s)、3.72(3H, s)、4.2~4.6(1H, m)、5.11(2H, s)、5.1~5.5(1H, m)、7.34(5H, s)	
1-D	$\text{CH}_3 > \text{CH}-\text{CH}_2-$ CH_3	93.7%	-35.2° (26°)	0.8~1.05(6H, m)、1.1~1.9(3H, m)、3.55(2H, s)、3.71(3H, s)、4.1~4.6(1H, m), 5.11(2H, s)、7.33(5H, s)	
1-E	$\text{C}_2\text{H}_5 > \text{CH}-$ CH_3	99.2%	-27.6° (26°)	0.6~1.5(9H, m)、3.54(2H, s)、3.71(3H, s)、4.2~4.5(1H, m)、5.10(2H, s)、5.15~5.45(1H, m)、7.34(5H, s)	

*) $c=1.00$, MeOH

参考例 2-A

化合物 2-A (化合物 2において $R_3=CH_3$ である化合物) の製造

参考例 1-A で得た化合物 1-A 12.96 g (46.45 ミリモル) をメタノール 380 ml に溶かし、-78°で攪拌しつつ水素化ホウ素ナトリウム 3.56 g (93.67 ミリモル) を一度に投入する。冷却攪拌を 6 時間つけたのち氷冷した 1 N 塩酸を徐々に加え、酸性になったことを確認したら減圧濃縮し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を飽和重曹水で洗ったのち乾燥し、溶媒を留去すると結晶 12.93 g が得られる。イソプロピルエーテルから再結晶して目的の化合物 2-A が融点 78°の無色針状晶として得られる。11.09 g (85.0%)。

$[\alpha]_{D}^{28}-4.4^{\circ}$ ($c=1.00$, MeOH)

$C_{14}H_{19}NO_5$ として

計算値 C=59.77% H=6.81% N=4.98%

実測値 C=59.83% H=6.92% N=5.07%

^1H-NMR (CDCl₃, δ) 1.15(3H, d, J=6.8 Hz)、2.35~2.55(2H, m)、3.70(3H, s)、3.85~4.15(1H, m)、5.09(2H, s)、7.34(5H, s)

参考例 2-A と全く同様にして参考例 2-B、2-C、2-D、2-E を行ない、化合物 2-B、2-C、2-D、2-E を得た。

参考例	化合物	R ₃	收率	融点	旋光度*	分析值	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
2-B	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	88.1%	126° (27°)	-13.6° (27°)	C ₁ H ₂ N ₂ O ₂ H ⁺ C 62.12% H 7.49% N 4.53% C 61.99% H 7.51% N 4.75%	0.75~1.05(3H, m), 1.1~1.7 (4H, m), 2.35~2.55(2H, m), 3.69(3H, s), 3.8~4.15 (1H, m), 4.65~4.95(1H, m), 5.10(2H, s), 7.34(5H, s)	0.75~1.05(3H, m), 1.1~1.7 (4H, m), 2.35~2.55(2H, m), 3.69(3H, s), 3.8~4.15 (1H, m), 4.65~4.95(1H, m), 5.10(2H, s), 7.34(5H, s)
2-C	CH ₃ >CH- CH ₃	80.7%	81° (28°)	+9.6° (28°)	C ₁ H ₂ N ₂ O ₂ H ⁺ C 62.12% H 7.49% N 4.53% C 62.16% H 7.51% N 4.70%	0.87(3H, d, J=6.5 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.1~ 2.35(1H, m), 2.4~2.6 (2H, m), 3.18(1H, br, d), 3.69(3H, s), 4.45~4.80 (1H, m), 5.10(2H, s), 7.34(5H, s)	0.87(3H, d, J=6.5 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.1~ 2.35(1H, m), 2.4~2.6 (2H, m), 3.18(1H, br, d), 3.69(3H, s), 4.45~4.80 (1H, m), 5.10(2H, s), 7.34(5H, s)
2-D	CH ₃ >CH-CH ₂ - CH ₃	81.9%	100° (26°)	-21.5° (26°)	C ₁ H ₂ N ₂ O ₂ H ⁺ C 63.14% H 7.79% N 4.33% C 63.05% H 7.76% N 4.62%	0.90(3H, d, J=6.2 Hz), 0.92 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.1~1.8 (3H, m), 2.35~2.55(2H, dd), 3.69(3H, s), 3.8~4.15 (1H, m), 4.65~4.95(1H, m), 5.10(2H, s), 7.34(5H, s)	0.90(3H, d, J=6.2 Hz), 0.92 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.1~1.8 (3H, m), 2.35~2.55(2H, dd), 3.69(3H, s), 3.8~4.15 (1H, m), 4.65~4.95(1H, m), 5.10(2H, s), 7.34(5H, s)

5

10

15

20

参考例2一統

参考例	化合物	R ₃	收率	融点	旋光度*	分析值	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
2-E	C ₆ H ₅ ->CH-CH ₃	86.4%	77°	+6.9° (27°)	C ₁₇ H ₂₅ N ₂ O ₅ H C 63 14% H 7.79% N 4.33% 实 C 63 12% H 7.78% N 4.35%	0.8~1.05(6H, m)、1.3~1.95 (3H, m)、2.4~2.6(2H, m)、 3.1~3.25(1H, br, d)、 3.69(3H, s)、3.8~4.15 (1H, m)、4.66(1H, br, d)、 5.10(2H, s)、7.34(5H, s)	

*) c=1.00, MeOH

参考例 3-A

化合物 3-A (化合物 3において R₃=CH₃である化合物) の製造

参考例 2-A で得た化合物 2-A 9.78 g (34.80 ミリモル) をジメチルホルムアミド 100 ml に溶かし、酸化銀 40.0 g (17.2.41 ミリモル) とヨウ化メチル 50 ml を加え、35°の水浴中 5 時間攪拌する。濾過し、酸化銀をジメチルホルムアミドで洗い、濾液を合せて 50°以下で減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルで充分抽出し、酢酸エチル層を 5% チオ硫酸ナトリウムついで飽和重曹水で洗い、乾燥し、溶媒を留去して黄色油状物 10.43 g を得る。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出液: ベンゼン-酢酸エチル (5:1)) で精製して目的の化合物 3-A を微黄色油状物として得る。7.63 g (71.0%)。

$[\alpha]_D^{25} -39.8^\circ$ (c=1.03, MeOH)

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1.21(3H, d, J=6.8 Hz)、2.47(2H, d, J=6.2 Hz)、2.80(3H, s)、3.38(3H, s)、3.64(3H, s)、
15 5.13(2H, s)、7.34(5H, s)

参考例 3-A と全く同様にして参考例 3-B、3-C、3-D、3-Eを行ない、化合物 3-B、3-C、3-D、3-E をそれぞれ油状物として得た。

5

10

15

20

参考例	化合物	R ₃	收率	[α] _D *	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
3-B	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	72.5%	-50.7° (25°)	0.75~1.05(3H, m)、1.05~1.8(4H, m)、2.48 (2H, t, J=5.5 Hz)、2.75(3H, s)、3.36、3.38 (3H, s)、3.63(3H, s)、5.13(2H, s)、 7.34(5H, s)	
3-C	CH ₃ >CH- CH ₃	67.9%	-20.7° (26°)	0.8~1.15(6H, m)、1.8~2.2(1H, m)、 2.4~2.6(2H, m)、2.80(3H, s)、3.31、3.38 (3H, s)、3.65、3.66(3H, s)、5.13(2H, s)、 7.33(5H, s)	
3-D	CH ₃ >CH-CH ₂ -	83.9%	-34.2° (26°)	0.7~1.0(6H, m)、1.25~1.6(3H, m)、2.47 (2H, t, J=5.6 Hz)、2.74(3H, s)、3.35、3.37 (3H, s)、3.62(3H, s)、5.13(2H, s)、 7.33(5H, s)	
3-E	C ₂ H ₅ >CH- CH ₃	74.4%	-4.0° (27°)	0.7~1.1(6H, m)、1.1~1.9(3H, m)、 2.4~2.6(2H, m)、2.78(3H, s)、3.29、3.38 (3H, s)、3.66(3H, s)、3.75~4.2(2H, m)、 5.13(2H, s)、7.33(5H, s)	

*) c=1.00, MeOH

参考例 4-A

化合物 4-A (化合物 4において R₅=CH₃である化合物) の製造

参考例 3-A で得た化合物 3-A 6.60 g (21.36 ミリモル)

をジオキサン 100 ml に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム 23.5 ml (23.5 ミリモル) を加えて室温で 2 乃至 3 時間攪拌する。反応液に 20% クエン酸を加えて pH 4.0 としたのち減圧濃縮し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、乾燥し溶媒を留去すると無色～微黄色の油状物が残る。

これをジクロルメタン 60 ml に溶かし濃硫酸 0.8 ml を加え、耐圧瓶中にてイソブテン 25 ml と室温にて 48 乃至 96 時間振りませる。反応液を飽和重曹水に注入し、窒素ガスを吹き込んでイソブテンと大部分のジクロルメタンを除去したのち析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和重曹水で洗浄し乾燥する。溶媒を留去して残った黄色油状物 (7.32 g) をシリカゲルクロマトグラフィ (溶出液: ベンゼン-酢酸エチル (10:1)) で精製し目的の化合物 4-A 6.31 g (84.1%) を無色～微黄色の油状物として得る。

$[\alpha]_D^{27} = -33.0^\circ$ ($c=1.02$, MeOH)

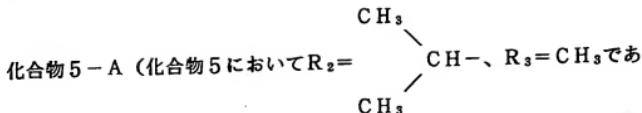
¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1.21(3H, d, J=6.8 Hz)、1.44(9H, s)、2.38(2H, d, J=6.2 Hz)、2.82(3H, s)、3.38(3H, s)、3.5~3.85(1H, m)、3.85~4.4(1H, m)、5.13(2H, s)、7.34(5H, s)

参考例 4-A と全く同様にして参考例 4-B、4-C、4-D、4-Eを行ない、化合物 4-B、4-C、4-D、4-E をそれぞれ油状物として得た。

参考例	化合物	R ₃	收率	[α] _D *	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
4-B	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	84.0%	-42.0° (27°)	0.7~1.05(3H, m)、1.44(9H, s)、2.25~2.5 (2H, m)、2.77(3H, s)、3.37, 3.38(3H, s)、 3.5~3.75(1H, m)、3.75~4.25(1H, m)、 5.13(2H, s)、7.33(5H, s)	
4-C	CH ₃ >CH- CH ₃	75.2%	-17.8° (27°)	0.8~1.1(6H, m)、1.45(9H, s)、1.75~2.25 (1H, m)、2.25~2.5(2H, m)、2.81(3H, s)、 3.31, 3.39(3H, s)、3.7~4.05(2H, m)、 5.13(2H, s)、7.33(5H, s)	
4-D	CH ₃ >CH-CH ₂ - CH ₃	75.8%	-28.9° (26°)	0.7~1.06(6H, m)、1.44(9H, s)、2.25~2.5 (2H, m)、2.77(3H, s)、3.36(3H, s)、 3.45~3.75(1H, m)、3.8~4.4(1H, m)、 5.13(2H, s)、7.33(5H, s)	
4-E	C ₂ H ₅ >CH- CH ₃	87.6%	-12.0° (27°)	0.7~1.05(8H, m)、1.45(9H, s)、1.65~1.75 (1H, m)、2.3~2.45(2H, m)、2.79(3H, s)、 3.29, 3.39(3H, s)、3.75~4.2(2H, m)、 5.13(2H, s)、7.33(5H, s)	

*): c=1.00, MeOH **): CHCl₃

参考例 5-A



る化合物) の製造

参考例 4-A で得た化合物 4-A 0.70 g (2.00 ミリモル) を
t-ブタノール・水 (9:1) 20 ml に溶かし 5% パラジウム炭素 0.
1 g を加え水素気流下 2 時間攪拌する。反応後触媒を濾別、洗浄し、濾
液を減圧濃縮する。残る油状物をベンゼン 30 ml に溶かし、再び減
圧濃縮し、更にこの操作をもう一回くり返す。得られた油状物を乙バ
10 リン 0.56 g (2.23 ミリモル) と共にアセトニトリル 10 ml に
溶かし氷冷攪拌下 DCC 0.43 g (2.09 ミリモル) を投入する。
まもなく結晶が析出する。少くとも 3 時間 0° で、その後水のとけるに
まかせ一夜攪拌をつづけたのち反応液を酢酸エチルでうすめ、結晶を濾
別し酢酸エチルで洗う。濾液を減圧濃縮しシロップ状残渣を酢酸エチ
15 ルに溶かし不溶物があれば濾別したのち酢酸エチル溶液を氷冷 2 N 塩酸
および飽和重曹水で洗い、乾燥し、溶媒を留去して無色油状物 1.01
g を得る。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出液: ベンゼン
-酢酸エチル (5:1)) で精製して目的の化合物 5-A 0.67 g
20 (74.4%) を無色油状物として得る。

$[\alpha]_D^{28} -31.4^\circ$ ($c=1.02$ 、MeOH)

^1H-NMR ($CDCl_3$, δ) 0.8~1.1(6H, m)、1.17(3H, d, $J=6.8$ Hz)、
1.45(9H, s)、2.25~2.45(2H, m)、3.00(3H, s)、
3.37(3H, s)、3.68(1H, dd, $J=12.1$ Hz, 6.2

33

Hz)、4.35~4.75(2H, m)、5.09(2H, s)、5.56
(1H, br, d)、7.33(5H, s)

参考例 5-A と全く同様にして以下の化合物を得た。

5

10

15

20

参考例	化合物	R ₂	R ₃	吸收率	[α] _D * (27)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
5-B	CH ₃ >CH-CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		80. 2%	-46. 2°	0. 7~1. 1(9H, m)、1. 45(9H, s)、 2. 25~2. 45(2H, m)、2. 98(3H, s)、 3. 37(3H, s)、3. 6~3. 8(1H, m)、 4. 3~4. 7(2H, m)、5. 10(2H, s)、 5. 50(1H, br, d)、7. 33(5H, s)
5-C	CH ₃ >CH-CH ₃	CH ₃ >CH-CH ₃		73. 6%	-32. 9° (25°)	0. 75~1. 1(12H, m)、1. 46(9H, s)、 2. 25~2. 45(2H, m)、2. 97(3H, s)、 3. 35(3H, s)、3. 7~4. 0(1H, m)、 4. 3~4. 7(2H, m)、5. 09(2H, s)、 5. 48(1H, br, d)、7. 32(5H, s)
5-D	C ₂ H ₆ >CH-CH ₃	CH ₃ >CH-CH ₃		76. 6%	-33. 6° (25°)	0. 7~1. 2(14H, m)、1. 46(9H, s)、 2. 25~2. 45(2H, m)、2. 99(3H, s)、 3. 34(3H, s)、3. 6~4. 0(1H, m)、 4. 35~4. 65(2H, dd, J=9. 5Hz, 6. 6Hz)、 5. 09(2H, s)、5. 41(1H, br, d)、7. 32(5H, s)
5-E	CH ₃ >CH-CH ₃	CH ₃ >CH-CH ₂ -		85. 4%	-41. 1° (27°)	0. 7~1. 1(12H, m)、1. 46(9H, s)、 2. 3~2. 45(2H, m)、2. 97(3H, s)、 3. 35(3H, s)、3. 5~3. 8(1H, m)、 4. 4~4. 7(2H, m)、5. 08(2H, s)、 5. 3~5. 6(1H, br, d)、7. 34(5H, s)

参考例 5-統

5

10

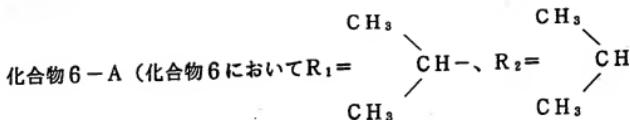
15

20

参考例	化合物	R_2	R_3	收率	$[\alpha]_D^*$	$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3, \delta)$
5-F	5-F	H	$\text{C}_2\text{H}_5 > \text{CH}-\text{CH}_3$	56.7%	-11.0° (27°)	0.7~1.1(6H, m)、1.45(9H, s)、 2.3~2.45(2H, m)、2.82(3H, s)、 3.36(3H, s)、3.75~4.15(3H, m)、 5.12(2H, s)、5.8(1H, br)、 7.34(5H, s)
5-G	5-G	CH_3	$\text{C}_2\text{H}_5 > \text{CH}-\text{CH}_3$	81.3%	-22.2° (26°)	0.65~1.1(12H, m)、1.45(9H, s)、 2.25~2.45(2H, m)、2.96(3H, s)、 3.34(3H, s)、3.75~4.05(1H, m)、 4.35~4.7(2H, m)、5.10(2H, s)、 5.50(1H, br, d)、7.33(5H, s)
5-H	5-H	$\text{C}_2\text{H}_5 > \text{CH}-\text{CH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_6 > \text{CH}-\text{CH}_3$	62.6%	-26.5° (24°)	0.7~1.1(12H, m)、1.45(9H, s)、 2.25~2.45(2H, m)、2.97(3H, s)、 3.34(3H, s)、3.7~4.05(1H, m)、 4.35~4.7(2H, m)、5.09(2H, s)、 5.43(1H, br, d)、7.32(5H, s)
5-I	5-I	PhCH_2-	$\text{C}_2\text{H}_5 > \text{CH}-\text{CH}_3$	59.3%	-4.8° (26°)	0.65~1.1(9H, m)、1.48(9H, s)、 2.1~2.3(2H, m)、2.9~3.1(2H, m)、 3.31(3H, s)、3.5~4.0(2H, m)、 4.3~4.7(1H, m)、5.06(2H, s)、 5.55(1H, br, d)、7.25(5H, s)、7.31(5H, s)

 $* c=1.00, \text{MeOH}$

参考例 6-A



参考例 5-A で得た化合物 5-A 0. 65 g (1. 44 ミリモル) を t-ブタノール・水 (9 : 1) 15 ml に溶かし、5% バラジウム炭素 50 mg を加え、水素気流下 2 時間攪拌する。反応後触媒を濾別、洗浄し、濾液を減圧濃縮する。油状残渣をベンゼン 30 ml に溶かし再び減圧濃縮、この操作を更にもう一回くり返す。得られた油状物をジメチルホルムアミド 6 ml に溶かし、N, N-ジメチルバリン 0. 25 g (1. 72 ミリモル) と DEPC 0. 29 g (1. 78 ミリモル) を加え、均一な溶液になるまで室温で攪拌したのち氷冷し、トリエチルアミン 0. 17 g (1. 68 ミリモル) をジメチルホルムアミド 1 ml に溶かした液を 4 分間で滴下する。その後少くとも 4 時間 0° で、氷の 10 とけるにまかせ一夜攪拌したのち透明な反応液を酢酸エチルでうすめ、酢酸エチル溶液を飽和重曹水で充分洗ったのち乾燥する。溶媒を留去して残った淡褐色油状物 0. 66 g をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル・ヘキサン (1 : 1)) で精製して目的の化合物 6-A 0. 46 g (71. 9%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{27} -56.5^\circ$ ($c=1.00$, MeOH)

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 0.8~1.1(12H, m), 1.15(3H, d, J=7.0 Hz), 1.45(9H, s), 2.27(6H, s), 3.05(3H, s), 3.38(3H, s), 3.55~3.85(1H, m), 4.35~

37

4.65(1H, m)、4.65~4.95(1H, m)、0.88(1H,
br, d)

参考例 6-A と全く同様にして以下の化合物を得た。

5

10

15

20

5

10

15

20

参考例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	收率	融点	[α] _D [*]	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
6-B	6-B	H	CH ₃ >CH-CH ₃	CH ₃ >CH-CH ₂ -	58.1%	油	-52.7° (26°)	0.7~1.1(12H, m)、1.46(9H, s)、 2.28(6H, s)、3.01(3H, s)、3.37 (3H, s)、3.5~3.85(1H, m)、 4.45~4.95(3H, m)、 7.65(1H, br, d)
6-C	6-C	CH ₃		C ₂ H ₅ >CH-CH ₃	61.8%	油	-42.9° (26°)	0.75~1.05(12H, m)、1.25 (3H, d, J=7.0 Hz)、1.46(9H, s)、 2.25(6H, s)、3.01(3H, s)、 3.35(3H, s)、3.7~4.05(1H, w)、 4.73(1H, dd, J=9.5Hz, 6.6Hz)、 7.62(1H, br, d)
6-D	6-D	CH ₃ >CH-CH ₃	H	C ₂ H ₅ >CH-CH ₃	90.3%	油	-14.5° (26°)	0.7~1.1(12H, m)、1.46(9H, s)、 2.30(6H, s)、2.85(3H, s)、 3.37(3H, s)、3.8~4.0(1H, m)、 4.0~4.2(2H, m)、4.4~4.65 (1H, m)、7.0~7.15(1H, br)

参考例 6 - 続

参考例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	收率	融点 [°C]	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
6-E	CH ₃ >CH->CH ₃	CH ₃ >CH->CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	70.3%	油	-62.8° (28°)	0.7~1.1(1H, m)、1.45(9H, s)、 2.25(6H, s)、3.02(3H, s)、 (3H, s)、3.5~3.85(1H, m)、 4.35~4.65(1H, w)、4.74 (1H, dd, J=9.2Hz, 6.4Hz)、 6.84(1H, br, d)
6-F	CH ₃ >CH->CH ₃	CH ₃ >CH->CH ₃	CH ₃ >CH->CH ₃	77.5%	122°	-51.0° (27°)	0.7~1.15(18H, m)、1.46(9H, s)、 2.25(6H, s)、3.02(3H, s)、 3.35(3H, s)、3.7~4.0(1H, m)、 4.3~4.6(1H, m)、4.65~4.9 (1H, m)、6.86(1H, br, d)
6-G	CH ₃ >CH->CH ₃	CH ₃ >CH->CH ₃	CH ₃ >CH-CH ₂ -	79.2%	油	-57.8° (26°)	0.7~1.1(18H, m)、1.46(9H, s)、 2.25(6H, s)、3.01(3H, s)、 3.36(3H, s)、3.5~3.8(1H, m)、 4.80(1H, dd, J=9.2Hz, 6.2Hz)、 6.85(1H, br, d)

参考例 6-続

10

15

20

参考例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	收率	融点	[α] _D	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
6-H	C ₂ H ₅ >CH->CH ₃	CH ₃ >CH->CH ₃	C ₂ H ₅ >CH->CH ₃	84.7%	112°	-44.4° (27°)	0.65~1.15(18H, m)、1.46(9H, s)、2.26(6H, s)、3.01(3H, s)、3.35(3H, s)、3.7~4.05(1H, m)、4.80(1H, dd, J=9.2 Hz, 6.4Hz)、6.89(1H, br, d)	
6-I	C ₂ H ₅ >CH->CH ₃	CH ₃ >CH->CH ₃	CH ₃ >CH-CH ₂ -CH ₃	80.1%	油	-59.2° (26°)	0.7~1.1(18H, m)、1.46(9H, s)、2.24(6H, s)、3.01(3H, s)、3.36(3H, s)、3.5~3.35(1H, m)、4.5~4.95(2H, m)、6.95(1H, br, d)	
6-J	C ₂ H ₅ >CH->CH ₃	C ₂ H ₅ >CH->CH ₃	C ₂ H ₅ >CH->CH ₃	68.6%	93°	-43.3° (27°)	0.7~1.1(18H, m)、1.46(9H, s)、2.25(6H, s)、3.01(3H, s)、3.34(3H, s)、3.7~4.0(1H, m)、4.5~4.95(2H, m)、6.90(1H, br, d)	

参考例6-統

参考例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	收率	融点	[α] _D	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ)
6-K		H		72.7%	油	-25.7° (24°)	** 0.7-1.1(12H, m)、1.46(9H, s)、 2.42(6H, s)、3.00(3H, s)、3.35 (3H, s)、3.7-4.0(1H, m)、4.74 (1H, dd, J=9.0Hz, J=6.4Hz)、 7.75(1H, br, d)	
6-L			86.0%	油	-18.0° (27°)	0.7-1.0(15H, m)、1.48(9H, s)、 2.19(6H, s)、2.76(3H, s)、3.31 (3H, s)、3.6-3.9(1H, m)、4.3- 4.7(1H, m)、5.26(1H, dd, J=8.8Hz, 7.7Hz)、6.87(1H, br, d)、7.26(5H, s)		
6-M			72.5%	104°	-45.7° (27°)	0.7-1.1(18H, m)、1.46(9H, s)、 2.27(6H, s)、3.01(3H, s)、3.34 (3H, s)、3.7-4.0(1H, m)、4.82 (1H, dd, J=9.2Hz, J=7.0Hz)、 6.80(1H, br, d)		

* c=1.00, MeOH
** CHCl₃ (c=0.315)

参考例 7

化合物 7-A (化合物 7においてR₄=Hである化合物) の製造

無水テトラヒドロフラン 10ml に 23.8% LDA テトラヒドロフラン : ヘキサン (1:1) 溶液 7ml (15.5ミリモル) を -20°C で窒素雰囲気下、攪拌しながら滴下する。ついでドライアイスーアセト⁵ン浴で -78°C に冷却する。酢酸ベンジル 2.3g (15ミリモル) を 30 分間かけて滴下し、-78°C で 5 分間攪拌した後、Boc-L-ブロニナル 2.0g (10ミリモル) をテトラヒドロフラン 10ml に溶かした溶液を 1 時間かけて滴下する。-78°C で 10 分間攪拌した後、氷冷した 1N 塩酸 30ml を加え、室温まで温度を上げる。酢酸エチル¹⁰で抽出し、水洗乾燥後溶媒を減圧で留去し、ヘキサン : 酢酸エチル (5:1) を溶出液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、目的の化合物 7-A 1.12g (32.0%) を油状物として得た。

¹⁵ [α]_D²⁵-23.7° (c=1.26, CHCl₃)

MS 331, 276

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1.46(9H, s)、2.47(2H, d, J=6.8 Hz)、3.7~4.3(2H, m)、5.15(2H, s)、7.2~7.4(5H, m)

参考例 8

化合物 8-A (化合物 8においてR₄=Hである化合物) の製造

参考例 7 で得た化合物 7-A 560mg (1.6ミリモル) をジクロルメタン 27ml に溶かし水-食塩で冷却下 BFs₃·Et₂O 202μl (1.6ミリモル) を加え、ジアゾメタン (32ミリモル) のエーテル溶液を 30 分間で滴下する。水-食塩で冷却下さらには 2 時間攪拌後飽

和重曹水 2 m l を加える。不溶物を濾過して除いた後、酢酸エチル抽出して水洗し、乾燥する。溶媒を減圧で留去してヘキサン：酢酸エチル (5 : 1) を溶出液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、油状の目的の化合物 8-A を 37.8 mg (65.0%) 得た。

$[\alpha]_D^{25} = -58.7^\circ$ ($c = 0.52, \text{CHCl}_3$)

MS 241, 218

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 1.46(9H, s)、2.47(2H, d, $J = 7.5$ Hz)、3.34(3H, s)、3.6~4.3(2H, m)、5.14(2H, s)、7.2~7.4(5H, m)

参考例 9

化合物 9-A (化合物 9において $R_5 = \text{CH}_3$ である化合物) の製造
システアミン塩酸塩 6.82 g (60 ミリモル) をジメチルホルムアミド 50 m l に溶かしトリエチルアミン 8.4 m l で中和した溶液と、
Boc-アラニノール 8.75 g (50 ミリモル) を酸化して得た粗 Boc-L-アラニナールをジメチルホルムアミド 50 m l に溶かした溶液
を混合して、室温で 1 晚攪拌する。溶媒を減圧で留去して生じた結晶を
酢酸エチルに溶解し 10% クエン酸、飽和重曹水で洗った後酢酸エチル層を乾燥する。溶媒を減圧で留去して白色結晶の目的の化合物 9-A 4.93 g (42.6%) を得た。

融点 81.0~84.1°C

MS 232 (M^+)、159

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 1.24(3H, d, $J = 6.6$ Hz)、1.45(9H, s)、2.1(1H, br)、4.42(1H, d, $J = 8.1$ Hz)

参考例 10

化合物 10-A (化合物 10 において $R_5 = CH_3$ である化合物) の製造

参考例 9 で得た化合物 9-A 1. 34 g (5. 77 ミリモル) と二酸

化マンガン 12. 5 g をベンゼン 58 ml 中 55°C で 1. 5 時間攪拌す

る。懸濁液を濾過して溶媒を減圧で留去し、ヘキサン：酢酸エチル (5

: 1) を溶出液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精

製した。目的の化合物 10-A を油状物として、118 mg (9. 0%)

得た。

$[\alpha]_D^{22} -36.0^\circ$ ($c=1.29, CH_2Cl_2$)

MS 228(M⁺) 172

¹H-NMR (CD₂Cl₂, δ) 1.43(9H, s)、1.56(3H, d, $J=7.2$ Hz)、4.9

~5.2(2H, m)、7.26(1H, d, $J=3.3$ Hz)、7.67

(1H, d, $J=3.3$ Hz)

参考例 11-A

化合物 11-A (化合物 11 において $R_4 = H$ 、 $R_5 = PhCH_2$ である)

化合物の製造

参考例 8 で得た化合物 8-A 220 mg (0. 604 ミリモル) を t

-ブタノール：水 (9 : 1) 9 ml に溶かしパラジウム炭素を 50 mg

加え水素気流下攪拌する。反応終了後、反応液を濾過して溶媒を減圧下

留去すると固体物が 165 mg (0. 604 ミリモル) 得られる。これ

をアセトニトリル 3 ml に溶かし BOP 試薬 267 mg (0. 604 ミ

リモル)、既知化合物である化合物 10-B (化合物 10 において R_5

= CH_2Ph である化合物) から得られるトリフルオロ酢酸塩 192 m

g (0. 604 ミリモル) を加え、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン

195 mg (1. 51 ミリモル) を滴下する。室温で 1 晚攪拌した後、

溶媒を減圧下留去してジクロルメタンに溶かし、10%クエン酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、乾燥した。溶媒を減圧で留去し、得られた粗生成物をジクロルメタシーメタノール(50:1)を溶出液とするシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製した。目的の化合物11-Aを無定形粉末として262mg(94.4%)得た。

$[\alpha]_D^{27}-86.4^\circ$ ($c=0.43$, MeOH)

MS 428, 368

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ) 1.47(9H, s)、2.29(2H, d, $J=6.2$ Hz)、3.27(3H, s)、5.63(1H, m)、7.1~7.3(6H, m)、7.40(1H, d, $J=3.3$ Hz)

参考例11-B

化合物11-B(化合物11においてR₄=CH₃、R₅=CH₃の化合物)の製造 参考例11-Aと全く同様に、既知化合物である化合物8-B(化合物8においてR₄=CH₃である化合物)と参考例10で得た化合物10-Aを処理して、目的の化合物11-Bを得た。収率62.0%、油状物。

$[\alpha]_D^{26}-100^\circ$ ($c=1.3$, MeOH)

MS 365, 324, 309

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ) 1.26(3H, d, $J=6.7$ Hz)、1.48(9H, s)、1.63(3H, d, $J=6.7$ Hz)、3.43(3H, s)、5.2~5.6(1H, m)、7.23(1H, d, $J=3.3$ Hz)、7.69(1H, s, $J=3.3$ Hz)

参考例12-A

化合物13-C(化合物13においてR₆=OCH₂Phである化合物)

の製造

既知物である化合物 13-A (化合物 13において R=OCH₃ である化合物) 0.87 g (2.4 ミリモル) をエタノール 5 mL に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム 3 mL を加える。室温で 30 分間攪拌後溶媒を減圧で留去して水を加えクエン酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去すると化合物 13-B (化合物 13において R₆=OH である化合物) の結晶 0.68 g (83.3%) が得られた。

この結晶 7.0 mg (0.2 ミリモル) をジクロロメタン 0.5 mL に溶かし、4-ジメチルアミノピリジン 2.4 mg (0.02 ミリモル)、ベンジルアルコール 3.0 mg (2.4 ミリモル) を加え、氷冷下 DCC 5.0 mg (2.4 ミリモル) を加える。氷冷下 1 時間攪拌後室温で 1 晚攪拌する。析出した結晶を濾別した後、濾液を酢酸エチルでうすめ、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、乾燥する。溶媒を減圧で留去し得られた粗生成物を、TLC [展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=2:1] で精製して融点 111.5~113.4° の結晶 (化合物 13-C) 7.9. 6 mg (91.0%) を得た。

$[\alpha]^{26}_{D} +8.38^\circ$ ($c=0.37$, MeOH)

MS 438(M⁺)、382、365

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1.38(9H, s)、3.31(2H, br. d, J=5.5 Hz)、
5.1~5.3(2H, m)、5.4(2H, s)、7.0~7.5(10H, m)、8.04(1H, s)

参考例 12-B

化合物 13-D (化合物 13において R₆=NHPh である化合物) の

製造

化合物 13-B 28.2 mg (0.0809ミリモル) をジクロルメタン 0.5 ml に溶かし、BOP 試薬 35.8 mg (1.0 当量) 及びアニリン 9 mg (1.2 当量) を加え、水冷下ジイソプロピルエチルアミン 15.7 mg (1.5 当量) を滴下する。室温で一晩攪拌した後反応液を減圧濃縮する。これをジクロルメタンに溶かし 10% クエン酸水飽和重曹水飽和食塩水で洗い乾燥した。粗組成物をヘキサン-酢酸エチル (2 : 1) を展開溶媒とする preparative TLC で精製し目的の化合物 13-D 35 mg (100%) を結晶として得た。

[α]²⁴_D -15.7° (c=0.305, MeOH)

MS 423, 368

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1.42(9H, s)、3.31(2H, d J=6.4)、4.9-5.4
(2H, m)、7.0~7.8(11H, m)、8.09(1H, s)

同様にして参考例 12-C、12-Dを行ない、以下の化合物を得た。

5

10

15

20

参考例	化合物	R ₆	收率	[α] \circ	MS	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ)
12-C	13-F	-NH-Bu ¹	100%	-21.0° (c=0, 315, CHCl ₃ s) (25°)	404 348	1.40(9H, s)、1.49(9H, s)、 3.27(2H, d, J=5 Hz)、 5.0-5.4(2H, m)、7.0-7.4 (6H, m)、7.93(1H, s)
12-D	13-F	-N(cyclohexenyl) ₂	96.4%	-28.2° (c=0, 355, CHCl ₃ s) (25°)	417 361	1.41(3H, s)、3.25(2H, d, J=6, 4 Hz)、3.76(8H, br.)、 5.0-5.5(2H, m)、6.9-7.3 (6H, m)、7.84(1H, s)

参考例 13-A

化合物 15-A (化合物 15において $R_4 = \text{CH}_3$ 、 $R_6 = \text{OCH}_3$ である化合物) の製造

既知物である化合物 13-A 33.0 mg (0. 91 ミリモル) をジクロルメタン 1. 4 ml に溶かし氷冷下、トリフルオロ酢酸を 0. 6 ml 加え室温で 1. 5 時間攪拌する。溶媒を減圧で留去してエーテルを加えると結晶化する。この白色結晶を濾取して乾燥する。収量 33.9 mg (98. 9%)。

この結晶 31.4 mg (0. 835 ミリモル) をアセトニトリル 4. 2 ml に溶かし、BOP 試薬 36.9 mg (0. 835 ミリモル) 及び既知物である化合物 14 ($R_4 = \text{CH}_3$) 24.0 mg (0. 835 ミリモル) を加え、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン 27.0 mg (2. 09 ミリモル) を滴下する。室温で 1 晚攪拌した後反応液を酢酸エチルでうすめ、10% クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、乾燥した。粗生物をジクロルメタン-メタノール (50 : 1) を溶出液とするシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製し、目的の化合物 15-A 4.31 mg (97. 1%) を粉末として得た。

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -61.5^\circ$ ($c=1.02$ 、MeOH)

MS 499, 440

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 1.12(3H, d, $J=7.0$ Hz)、1.47(9H, s)、3.35
 $(3\text{H}, \text{s})$ 、3.95(3H, s)、5.4~5.7(1H, m)、
 7.22(6H, m)、8.05(1H, s)

参考例 13-A と同様にして以下の化合物を得た。

5

10

15

20

参考例	化合物	R ₁	R ₂	收率	[α] _D (MeOH)	MS	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ)
13-B	15-B	CH ₃	OCH ₂ Ph	86.8%	-55.8° (c=1.11) (25°)	607 575	1.21(3H, d, J=7.0Hz), 1.46(3H, s), 3.34(3H, s), 5.40(2H, s), 5.56(1H, m), 7.1-7.5(1H, m), 8.05(1H, m)
13-C	15-C	H	OCH ₃	83.7%	-67.2° (c=1.96) (25°)	518 490	1.46(9H, s), 3.27(3H, s), 3.95(3H, s), 5.60(1H, m), 7.0-7.3(6H, m), 8.05(1H, s)
13-D	15-D	CH ₃	NHPh	99.7%	-38.5° (c=0.33) (27°)	593 560	1.15(3H, d, J=7.0Hz), 1.48(9H, s), 3.38(3H, s), 7.1-7.8(1H, m), 8.08(1H, s)

(続)

5

10

15

20

参考例	化合物	R ₄	R ₆	收率	[α] ^b (MeOH)	MS	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ)
13-E	15-E	CH ₃	NH-Bu ⁺	96.9%	-62°, 3° (c=0, 326) (27°)	572 540	1.14(3H, d, J=7.0Hz), 1.48(18H, s), 2.05(2H, br.), 3.36(3H, s), 7.0-7.4(6H, m), 7.92(1H, s)
13-F	15-F	CH ₃	-N(<i>cyclohexyl</i>) ₂	100%	-57.5° (c=0, 323) (26°)	587 554	1.14(3H, d, J=6.8Hz), 1.48(3H, s), 3.36(3H, s), 7.0-7.4(6H, m), 7.82(1H, s)

参考例 14-A

化合物 17-A (化合物 17において $-A_2-R_7=CH_2CH_2-Ph$ の化合物) の製造

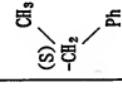
既知化合物 8-B (化合物 8において $R_4=CH_3$ の化合物) から参考例 11にしたがって得られるカルボン酸 30.5 mg (0.106 ミリモル) をアセトニトリル 1 ml に溶かし、BOP 試薬 51.6 mg (1.1 当量) 及びフェニルアミン 14.1 mg (1.1 eq) を加え、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン 20.6 mg (1.5 当量) を滴下する。室温で一晩攪拌した後反応液を減圧濃縮する。これをジクロルメタンに溶かし 10% クエン酸水、飽和重曹水飽和食塩水で洗い乾燥した。粗生成物をジクロルメタン-メタノール (10 : 1) を展開溶媒とする preparative TLC で精製し、目的の化合物 17-A 38.3 mg (92.5%) を粉末として得た。

$[\alpha]^{26}_D -21.6^\circ$ ($c=1.02$, MeOH)

MS 358, 317

^1H-NMR ($CDCl_3$, δ) 1.19 (3H, d, $J=7.0$ Hz)、1.48 (9H, s)、3.37 (3H, s)、7.1-7.4 (5H, m)

参考例 14-A と全く同様にして以下の化合物を得た。

参考例	化合物	$\tau_{\text{H}_2-\text{Ph}}$	收率	$[\alpha]^\text{D}$ (MeOH)	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$
14-B	17-B	-Ph	80. 6%	-59. 4° (c=0.204) (29°)	330 289 1. 33(3H, d, J=7. 0Hz), 1. 48(3H, s), 3. 51(3H, s), 7. 0~7. 7(5H, m)
14-C	17-C	-CH ₂ Ph	86. 6%	-19. 2° (c=0.285) (29°)	344 303 1. 26(3H, d, J=7. 0Hz), 1. 47(3H, s), 3. 42(3H, s), 4. 48(2H, d, J=5. 7Hz), 7. 30(5H, s)
14-D	17-D	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	87. 2%	-36. 1° (c=0.23) (28°)	372 331 1. 22(3H, d, J=7. 0Hz), 1. 47(3H, s), 3. 44(3H, s), 7. 1~7. 4(5H, m)
14-E	17-E		87. 7%	-111. 6° (c=0.065) (25°)	391 358 1. 23(3H, d, J=7. 0Hz), 1. 45(3H, s), 3. 40(3H, s), 7. 1~7. 4(5H, m)

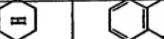
5

10

15

20

(略書)

参考例	化合物	$-A_2-R_7$	收率	$[\alpha]^\circ$ (MeOH) (c=1, 145)	MS	$^1H\text{-NMR}$ (CCl ₃ , δ)
14-F 17-F	-CH ₂ CH ₂ - 	66.8%	-36.5° (c=1, 145) (26°)	397 364	1. 23(3H, d, J=6.8Hz), 1. 48(9H, s)、3. 44(3H, s)	
14-G 17-G	-CH ₂ CH ₂ - 	91.2%	-27.2° (c=0, 328) (25°)	440 408	1. 20(3H, d, J=7.0Hz), 1. 47(9H, s)、3. 37(3H, s), 7. 2-8. 2(7H, m)	
14-H 17-H		71.7%	-73.2° (c=0, 342) (29°)	337 296	1. 35(3H, d, J=7.0Hz), 1. 47(9H, s)、3. 51(3H, s), 6. 97(1H, d, J=3.7Hz), 7. 45(1H, d, J=3.7Hz)	

参考例 15

化合物 18-A (-A₂-R₇=CH₂CH₂-) の化合物) の製造

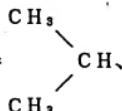
化合物 8 を出発原料とし、フローシート 6 に示したごとく脱ベンジル化（参考例 11 参照）、脱 BOC 化、Z 化の各工程を経由して得た Z 化カルボン酸とトリプタミンとから参考例 14-A と同様にして化合物 18-A を得た。

$[\alpha]^{28}_{D} -6.4^{\circ}$ ($c=1.41$ 、MeOH)

MS 593, 560

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1.0-1.3(3H, m)、3.28(3H, s)、6.9-8.0(6H, m)

実施例 1



化合物 12-A (化合物 12 において R₁、R₂=

$$\begin{array}{c} \text{C H}_3 \\ \diagdown \\ \text{R}_3 = \text{C H}-\text{C H}_2 \\ \diagup \\ \text{C H}_3 \end{array}, \quad \text{R}_4=\text{C H}_3, \quad \text{R}_5=\text{PhCH}_2$$
 である化合物)
 の製造

参考例 6-G で得た化合物 6-G 108 mg (0.222 ミリモル) に氷冷下濃塩酸 1 ml を加え 1 時間搅拌する。減圧乾固したのちジメチルホルムアミド 2 ml に溶かし氷冷しながらトリエチルアミン 0.15 ml を加える。トリエチルアミン塩酸塩が析出してくるがそのまま減圧乾固して乾燥する。一方既知化合物である化合物 11-C (化合物 11

において $R_4 = CH_3$ 、 $R_5 = PhCH_2$ である化合物) 105 mg (0. 222 ミリモル) を酢酸エチル 0. 4 ml に溶かし氷冷下 2 N 塩化水素／酢酸エチルを 3. 3 ml 加える。室温で 1 時間攪拌したのち溶媒を減圧で留去し、乾燥する。得られた吸湿性結晶をジメチルホルムアミド 1. 6 ml に溶かし上記のトリペプチドカルボン酸に加え氷冷下 90% DEPC 40 mg (0. 222 ミリモル) とトリエチルアミン 62 μ l (0. 444 ミリモル) を加える。氷冷下 1 時間攪拌後、室温で 1 晚攪拌する。溶媒を減圧で留去してジクロルメタンに溶かし飽和重曹水、飽和食塩水で洗い乾燥する。溶媒を留去した後ジクロルメタン—メタノール (20 : 1) を溶出液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、目的物を含むフラクションを、更にヘキサン：ジクロルメタン：メタノール (2 : 7. 5 : 2. 5) を溶出液とするセファデック S LH-20 クロマトグラフィーで精製した。目的の化合物 12-A を無定形粉末として 137 mg (78. 4%) 得た。

[α]_D²⁷-89. 0° (c=0. 60, MeOH)

MS 741, 693

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 2. 32(6H, s)、2. 96(3H, s)、3. 32(3H, s)、3. 40(3H, s)、5. 56(1H, m)、6. 8～7. 3(9H, m)、7. 73(1H, d, J=3. 3 Hz)

実施例 2-14

実施例 1 と全く同様にして実施例 2～14を行ない、以下の化合物を得た。

5

10

15

20

実施例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	旋光度 (MeOH)	MS	¹ H-NMR (CD ₂ Cl ₂ , δ)	
2	12-B	CH ₃ CH ₃	>CH- H	C ₂ H ₅ CH ₃	>CH- CH ₃	PhCH ₂ -	-61.6° (25°) c=1.30	742(N ⁺) 699 667	2.29(6H, s)、2.82 (3H, s)、3.31(3H, s)、 3.33(3H, s)、5.52(1H, m)、 6.9~7.4(9H, m)、7.73 (1H, d, J=3, 3 Hz)	
3	12-C	CH ₃ CH ₃	>CH- CH ₃	C ₂ H ₅ CH ₃	>CH- CH ₃	CH ₃	-84.9° (25°) c=1.02	665	1.24(3H, d, J=7.0 Hz)、 1.60(3H, d, J=7.0 Hz)、 2.23(6H, s)、2.99(3H, s)、 3.30(3H, s)、3.39(3H, s)、 6.75(1H, d, J=9.2 Hz)、 7.12(1H, d, J=8.1 Hz)、 7.25(1H, d, J=3.3 Hz)、 7.66(1H, d, J=3.3 Hz)、	
4	12-D	CH ₃ CH ₃	>CH- CH ₃	CH ₃ CH ₃	>CH- CH ₃	CH ₃	-79.4° (25°) c=0.33	770(N ⁺) 727 679	2.48(6H, s)、3.02 (3H, s)、3.35(6H, s)、 7.0~7.4(9H, s)、 7.71(1H, d, J=3, 3 Hz)	

実施例 2～14 説明

実施例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	旋光度 (MeOH)	¹ H-NMR (CD ₂ C ₁₂ , δ)	MS
5	12-E	CH ₃ >CH- CH ₃	CH ₃ >CH- CH ₃	C ₂ H ₅ >CH- CH ₃	H	PhCH ₂ -	-76.1° (28°) c=0.47	2.27(6H, s), 3.02(3H, s), 3.25(3H, s), 3.29(3H, s), 5.62(1H, m), 6.88 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.1~7.3(6H, m), 7.59 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.73(1H, d, J=3.3 Hz),	770(N ⁺) 727 679
6	12-F	C ₄ H ₉ >CH- CH ₃	CH ₃ >CH- CH ₃	CH ₃ >CH-CH ₂ - CH ₃	CH ₃	PhCH ₂ -	-87.5° (24°) c=0.33	2.21(6H, s), 2.96(3H, s), 3.32(3H, s), 3.38(3H, s), 5.52(1H, m), 6.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.0~7.3(7H, m), 7.72(1H, d, J=3.3 Hz),	798(N ⁺) 755 741
7	12-G	C ₂ H ₅ >CH- CH ₃	C ₂ H ₅ >CH- CH ₃	C ₂ H ₅ >CH- CH ₃		PhCH ₂ -	-80.6° (24°) c=0.37	2.21(6H, s), 3.01(3H, s), 3.31(6H, s), 5.51(1H, m), 6.79(1H, d, J=9.2 Hz), 7.1~7.5(7H, m), 7.71 (1H, d, J=3.3 Hz),	812(N ⁺) 755 721

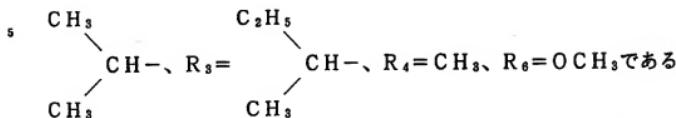
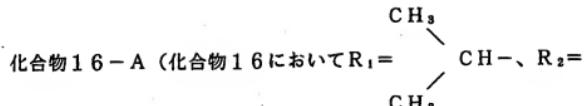
実施例2～14—続

実施例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	[σ] _(MeOH) ^b	MS	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ)
8	12-II	CH ₃ CH-	CH ₃ CH-	CH ₃ CH-CH ₂ - CH ₃	H	PhCH ₂ -	-90.2° (c=0.34) (24°)	770 727	2.97(3H, s), 3.24(3H, s), 3.36(3H, s), 5.63(H, m), 7.17(H, d, J=3.3Hz), 7.73(H, d,
9	12-I	CH ₃ CH-	CH ₃ CH-	C ₂ H ₅ CH- CH ₃	CH ₃	PhCH ₂ -	-70.4° (c=0.26) (27°)	798 755	3.02(3H, s), 3.33(3H, s), 5.56(1H, m), 7.17(H, d, J=3.1Hz), 7.73
10	12-J	CH ₃ CH-	CH ₃ CH-	CH ₃ CH-CH ₂ CH ₂ - CH ₃	CH ₃	PhCH ₂ -	-82.9° (c=0.21) (28°)	770 727	2.97(3H, s), 3.33(3H, s), 5.56(1H, m), 7.17(H, d, J=3.1Hz), 7.73
11	12-K	CH ₃ CH-	CH ₃ CH-	CH ₃ CH- CH ₃	CH ₃	PhCH ₂ -	-79.1° (c=0.665) (25°)	742 699	3.23(3H, s), 3.33(3H, s), 5.56(1H, m), 7.17(H, d, J=3.3Hz), 7.73(H, d,

実施例2～14—糖式

実施例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	[α] _D ⁰ (leoh)	MS	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ)
12	12-L	H	<chem>CH3</chem> CH-	<chem>C2H5</chem> <chem>CH3</chem>	<chem>CH3</chem>	PhCH ₂ -	-79. ^{3°} (c=0.545) (24)	742 710	2.65(6H, s), 3.01 (3H, s), 3.36(6H, s), 5.55(1H, m), 7.1- 7.3(7H, m), 7.75(1H, d, J=3.1Hz)
13	12-M	<chem>CH3</chem> CH-	<chem>PhCH2-</chem>	<chem>C2H5</chem> <chem>CH3</chem>	<chem>CH3</chem>	PhCH ₂ -	-67. ^{8°} (c=0.905) (23)	832 789	2.90(3H, s), 3.33 (3H, s), 3.34(3H, s), 5.55(1H, m), 7.1- 7.3(7H, m), 7.72(1H, d, J=3.3Hz)
14	12-N	<chem>CH3</chem>	<chem>CH3</chem> CH-	<chem>C2H5</chem> <chem>CH3</chem>	<chem>CH3</chem>	PhCH ₂ -	-80. ^{6°} (c=0.17) (26)	755 665	2.44(6H, s), 3.02 (3H, s), 3.36(6H, s), 5.40(1H, m), 7.1- 7.9(7H, m), 7.73(1H, d, J=3.1Hz)

実施例 15



化合物) の製造

化合物 6-H 9.3 mg (0. 192 ミリモル) に氷冷下濃塩酸

10 0. 5 ml を加え 1 時間攪拌する。減圧乾固したのち、ジメチルホルムアミド 2 ml に溶かし、氷冷しながらトリエチルアミン 0. 15 ml を加える。トリエチルアミン塩酸塩が析出してくるが、そのまま減圧乾固して乾燥する。

一方、参考例 13-A で得た化合物 15-A 1.02 mg (0. 192 ミリモル) を酢酸エチル 0. 4 ml に溶かし、氷冷下 2 N 塩化水素／酢酸エチルを 3. 3 ml 加える。室温で 1 時間攪拌後溶媒を減圧で留去し乾燥する。得られた吸湿性結晶をジメチルホルムアミド 0. 8 ml に溶かし、上記のトリペプチドカルボン酸に加え氷冷下 90% DEPC 3. 5 mg (0. 192 ミリモル) とトリエチルアミン 5.4 μl (0. 384 ミリモル) を加える。氷冷下 1 時間攪拌後、室温で 1 晚攪拌する。

20 溶媒を減圧で留去してジクロルメタンに溶かし、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い乾燥する。溶媒を留去した後ジクロルメタン：メタノール (30:1) を溶出液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、目的物フラクションをさらにヘキサン：ジクロルメタン：

メタノール(2:7.5:2.5)を溶出液とするセファデックスLH
-20クロマトグラフィーで精製した。目的の化合物16-Aを無定形
粉末として100mg(62.0%)得た。

[α]_{27D} -64.7°(c=0.66, MeOH)

5 MS 799, 751

¹H-NMR(CDCl₃, δ) 2.33(6H, s)、3.02(3H, s)、3.32(6H, s)、
3.95(3H, s)、5.53(1H, m)、6.8~7.5(7H, m)、
8.05(1H, s)

実施例16-22

10 実施例15にしたがって実施例16~22を行ない、以下の化合物を
得た。

1.0

1.5

2.0

実施例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	$[\alpha]_D^0$ (HgOH)	MS	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ)
16	16-B	CH ₃	CH-	C ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₂ Ph	-61. ⁶ (C=0: ⁸³) (25)	886 885 843	2.51(6H, br.) 3.32(3H, s), 5.39(1H, s), (1H, m), (12H, m), 8.04(1H, s)
17	16-C	CH ₃	CH-	C ₂ H ₅	CH-	H	-73. ³ (C=0: ³⁰) (26)	828 785	3.02(3H, s), 3.26(6H, s), 3.35(3H, s), (1H, s), 7.2-7.3(6H, m), 8.05
18	16-D	CH ₃	CH-	CH ₃	CH-	CH ₃	-71. ⁰ (C=0: ⁴⁶⁵) (26)	842 799	2.32(6H, s), 2.97(3H, s), 3.40(3H, s), (3H, s), (6H, m), 7.2-7.3(6H, m), 8.05(1H, s)
19	16-E	CH ₃	CH-	CH ₃	CH-	CH ₃	-76. ⁸ (C=0: ⁵⁶) (27)	828 785	2.98(3H, s), 3.24(3H, s), 3.34(3H, s), 5.39(1H, m), 7.1- (1H, s), 7.3(6H, m), 8.05

10

15

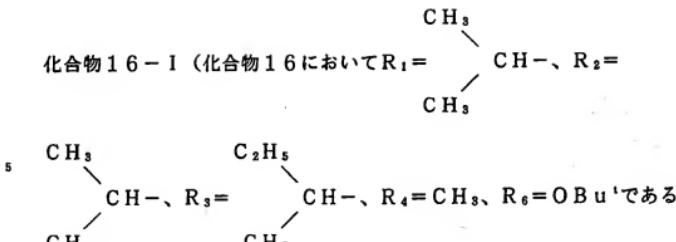
20

5

(続き)

実施例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	[α] _D ^b ($\text{H}_2\text{O}\text{H}$)	MS	¹ H-NMR(CDCl_3 , δ)
20	16-F	CH_3 $\text{CH}-$ CH_3	CH_3 $\text{CH}-$ CH_3	C_2H_5 $\text{CH}-$ CH_3	CH_3	-NHPh	(-42.9°) ($c=0.35$) (27°)	903. 860.	3.00(3H, s), 3.33 (CH, s), 3.55(1H, m), 5.55 (1H, m), 7.1-7.8 (1H, m), 8.07(1H, s)
21	16-G	CH_3 $\text{CH}-$ CH_3	CH_3 $\text{CH}-$ CH_3	C_2H_5 $\text{CH}-$ CH_3	CH_3	-NHBu ^t	(-60.7°) ($c=0.29$) (28°)	883. 888.	1.48(9H, s), 2.51 (6H, br), 2.63(6H, s), 3.33(6H, s), 5.49(1H, m), 7.1- 7.3(6H, m), 7.90 (1H, s)
22	16-H	CH_3 $\text{CH}-$ CH_3	CH_3 $\text{CH}-$ CH_3	C_2H_5 $\text{CH}-$ CH_3	CH_3	-N ₂ O	(-64.4°) ($c=0.341$)	897. 854.	2.44(8H, br), 3.03 (3H, s), 3.33(6H, s), 5.56(1H, m), 7.1- 7.3(6H, m), 7.82 (1H, s)

実施例 23



化合物) の製造

1. 化合物 16-A 120 mg (0. 142 ミリモル) をジメチルホルムアミド 5 ml に溶かし氷冷下 1 N 水酸化ナトリウムを 0. 16 ml 加える。氷冷下で 30 分間、ついで室温で 90 分間攪拌する。氷冷して 1 N 塩酸を 0. 16 ml 加えたのち溶媒を減圧で留去して、ジクロルメタンに溶かし、析出した塩化ナトリウムを濾去する。濾液をヘキサン：ジクロルメタン：メタノール (2 : 7, 5 : 2, 5) を溶出液とするセファデックス LH-20 クロマトグラフィーで精製した。目的物は再び水に溶かして凍乾し、化合物 16カルボン酸 ($R_6 = \text{OH}$) の粉末 1.14 mg (96. 5%) を得た。

2. 上記カルボン酸 30 mg (0. 024 ミリモル) をジクロルメタン、5 ml に溶かし、ドライアイス-アセトンで冷却下濃硫酸 10 μ l とイソブテン 1 ml を加え、封管中 2 日攪拌する。反応液に飽和重曹水 5 ml を加えてジクロルメタンで抽出し、水洗後乾燥する。溶媒を減圧で留去しヘキサン：ジクロルメタン：メタノール (2 : 7, 5 : 2, 5) を溶出液とするセファデックス LH-20 クロマトグラフィーで精製し、目的物の化合物 16-I を無定形粉末として 1.3 mg (62. 5

96) 得た。

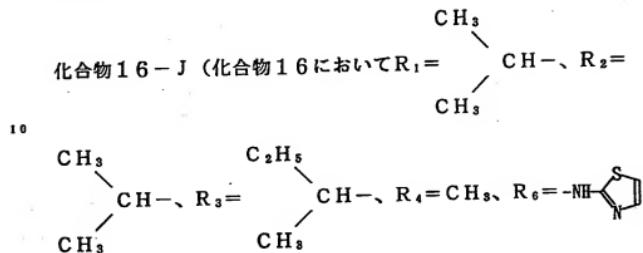
$[\alpha]^{25}_{D}$ -60.6° ($c=0.35$ 、 MeOH)

MS 841, 840, 793

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2 , δ) 1.58(9H, s)、2.57(6H, br.)、3.02(3H, s)、
3.31(6H, s)、5.46(1H, m)、7.0~7.4(7H,
m)、7.93(1H, s)

5

実施例 24



である化合物) の製造

化合物 16カルボンサン ($R_6 = \text{OH}$) 21.5mg (0.026ミリモル) をアセトニトリル 0.5ml に溶かし、BOP 試薬 11.5mg (1当量) 及び 2-アミノチアゾール 2.6mg (1当量) を加え、氷冷下ジイソブロピルエチルアミン 5mg (1.5当量) を滴下する。室温で一晩攪拌した後反応液を減圧濃縮する。これをジクロルメタンに溶かし、10% クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い乾燥した。粗生成物をジクロルメタン-メタノール (10:1) を展開溶媒とする preparative TLC で分取し、目的物フラクションをさらにヘキサン:ジクロルメタン:メタノール (2:7.5:2.5) を溶出液とするセファデツクス LH-20 クロマトグラフィーで精製し、目的の化合物 16-J 13.7mg

20

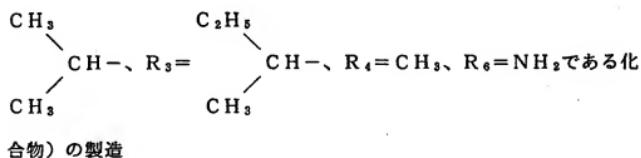
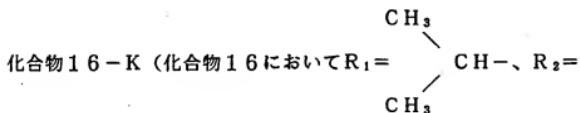
(57.7%) を無定形粉末として得た。

$[\alpha]^{28}_{D} -48.8^{\circ}$ ($c=0.25$ 、MeOH)

MS 910, 867

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 3.01(3H, s)、3.33(3H, s)、3.37(3H, s)、
 5.52(1H, m)、7.05(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$)、7.2~7.3
 (6H, m)、7.50(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$)、8.16(1H, s)

実施例 25



15 化合物 16-A 21mg (0.025ミリモル) をアンモニア-飽和
 メタノール 3ml に溶かし室温に 1 時間放置する。溶媒を減圧で留去し
 てヘキサン : ジクロルメタン : メタノール (2:7.5:2.5) を溶
 出液とするセファデックス LH-20クロマトグラフィーで精製し、目的
 的の化合物 16-K を無定形粉末として 20mg (96.0%) 得た。

$[\alpha]^{25}_{D} -65.8^{\circ}$ ($c=0.41$ 、MeOH)

MS 784, 736

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 2.48(6H, s)、3.06(3H, s)、3.33(6H, s)、
 5.50(1H, m)、7.0~7.6(7H, m)、8.04(1H, s)

実施例 26-27

実施例 25 のアンモニア飽和メタノールの代りに 70% エチルアミン水溶液又は 5% ジメチルアミン水溶液を用いて下表に示す化合物を得た。

5

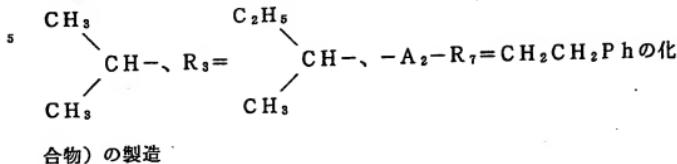
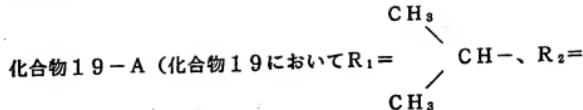
10

15

20

実施例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	[α] ^D (MeOH)	MS	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ)
26	16-L	CH ₃ CH- CH ₃	CH ₃ CH- CH ₃	C ₂ H ₅ CH- CH ₃	CH ₃	-NHC ₂ H ₅	-63.5° (c=0.32) (25°)	812 764	2.48(6H, s), 3.02 (3H, s), 3.32(6H, s), 5.46(1H, m), 7.0- 7.5(7H, m), 7.92 (1H, s)
27	16-M	CH ₃ CH- CH ₃	CH ₃ CH- CH ₃	C ₂ H ₅ CH- CH ₃	CH ₃	-N CH ₃	-67.1° (c=0.255) (28°)	885 812	1.67(6H, s), 3.16 (3H, s), 3.33(3H, s), 7.1-7.3(6H, m), 7.26(1H, s)

実施例 28



化合物 6-H 27.7 mg (0.057ミリモル) をジクロルメタン 0.3 ml に溶かし、氷冷下トリフルオロ酢酸 0.3 ml を加える。室温で 1 時間攪拌後、溶媒を減圧で留去したのち、充分減圧乾燥する。一方化合物 7-A 22.3 mg (0.057ミリモル) を氷冷下 2N 塩化水素 / 酢酸エチルに溶かし室温で 1 時間攪拌する。溶媒を減圧で留去し乾燥し、ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶かし、上記のトリペプチドカルボン酸に加え、氷冷下 95% DEPC 9.8 mg (1.0 当量) とトリエチルアミン 16 μ l (2 当量) を加える。氷冷下 1 時間攪拌後、室温で一晩攪拌する。

溶媒を減圧で留去してジクロルメタンに溶かし、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い乾燥する。溶媒を留去した後ジクロルメタノール (1 : 1) を展開溶媒とする preparative TLC で分取し、目的物フラクションをさらにヘキサン : CH_2Cl_2 : MeOH (2 : 7.5 : 2.5) を溶出液とするセファデックス LH-20 クロマトグラフィーで精製した。目的の化合物 19-A を 35.8 mg (89.5%) を無定形粉末として得た。

71

 $[\alpha]^{25}D -38.0^\circ$ ($c=0.566$, MeOH)

MS 701, 658

 ^1H-NMR (CD_2Cl_2 , δ) 1.16(3H, d, $J=7.0Hz$)、2.23(6H, s)、3.00

(3H, s)、3.30(3H, s)、3.34(3H, s)

実施例28と同様にして以下の化合物を得た。

5

10

15

20

実施例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	-A ₂ R ₇	[α] _D (MeOH)	MS	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ)
29	19-B	CH ₃ CH- CH ₃	CH ₃ CH- CH ₃	C ₂ H ₅ CH- CH ₃	-Ph	-52.6° (c=0.36) (28°)	673 630	1.36(3H, d, J=7.0Hz), 3.02(3H, s), 3.34 (3H, s), 3.47(3H, s), 7.0-7.7(6H, m)
30	19-C	CH ₃ CH- CH ₃	CH ₃ CH- CH ₃	C ₂ H ₅ CH- CH ₃	-CH ₂ Ph	-35.8° (c=0.33) (28°)	688 644	1.28(3H, d, J=7.0Hz), 2.33(6H, br.), 3.01 (3H, s), 3.30(3H, s), 3.39(3H, s), 7.2- 7.4(5H, m)
31	19-D	CH ₃ CH- CH ₃	CH ₃ CH- CH ₃	C ₂ H ₅ CH- CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	-47.1° (c=0.31) (27°)	716 672	1.28(3H, d, J=7.0Hz), 2.36(6H, s), 3.00 (3H, s), 3.33(3H, s), 3.41(3H, s), 7.1- 7.3(5H, m)

(続き)

実施例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	-A ₂ R ₇	[α] _D (MeOH)	MS	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ)
32	19-E	CH ₃	CH ₃ CH-	C ₂ H ₅ CH- CH ₃	(s) -CH ₂ Ph	-94.8° (c=0.335) (28)	658	1.49(2H, d, J=7.0Hz), 2.44(6H, br.), 3.02 (3H, s), 3.33(3H, s), 3.38(3H, s), 7.2- 7.4(5H, m)
33	19-F	CH ₃	CH ₃ CH-	C ₂ H ₅ CH- CH ₃	-CH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₅	-48.3° (c=0.265) (28)	644	2.48(6H, br.), 3.02 (3H, s), 3.33(3H, s), 3.41(3H, s)
34	19-G	CH ₃	CH ₃ CH-	C ₂ H ₅ CH- CH ₃	-CH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₅	-34.1° (c=0.347) (29)	708	3.00(3H, s), 3.29 (3H, s), 3.34(3H, m), 7.2-8.3(7H, m)
35	19-H	CH ₃	CH ₃ CH-	C ₂ H ₅ CH- CH ₃	5- C ₆ H ₅	-61.9° (c=0.315) (29)	680 637	1.40(3H, d, J=7.0Hz), 2.51(6H, s), 3.15(3H, s), 3.37(3H, s), 3.42 (3H, s), 6.35(1H, d, J=7.0Hz), 7.48(1H, d, J=3.7Hz), 7.49(1H, d, J=3.7Hz)

(略書き)

5

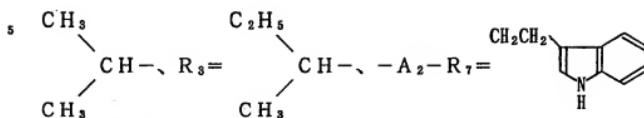
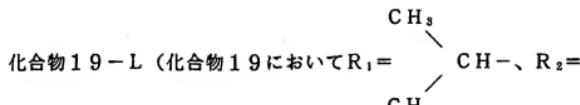
10

15

20

実施例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	-A ₂ R ₇	[α] _D (MeOH)	MS	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ)
36	19-I	H			-CH ₂ CH ₂ Ph	-54.7° (c=0.625) (29°)	659 644 627	1.21(3H, d, J=7, 0Hz), 2.42(6H, s), 2.98 (3H, s), 3.35(6H, s), 7.1-7.4(5H, m)
37	19-J				-CH ₂ CH ₂ Ph	-53.3° (c=0.363) (28°)	701 658	1.21(3H, d, J=7, 3Hz), 2.44(6H, s), 2.98 (3H, s), 3.35(6H, s), 3.38(3H, s), 7.1-7.3 (5H, m)
38	19-K				-CH ₂ CH ₂ Ph	-18.7° (c=0.307) (30°)	749 706	2.92(3H, s), 3.31 (3H, s), 3.38(3H, s), 7.1-7.4(10H, m)

実施例 3 9



化合物) の製造

化合物 18-A を参考例 5-A にしたがって Z を除去した生成物と、
 10 化合物 6-H とを実施例 28 にしたがって反応して目的の化合物 19-L
 L を得た。

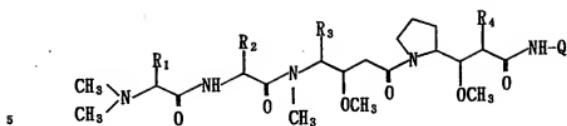
$[\alpha]^{27}D$ -25.9° ($c=0.255$, MeOH)

MS 740, 697

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 2.64(6H, br.), 3.03(3H, s), 3.30(6H, s),
 15 7.0-7.7(5H, m), 8.4(1H, m)

請求の範囲

1. 式



式中、

R₁、R₂、R₃及びR₄は同一もしくは相異なり、それぞれ水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を表わし；

10

Qは 又は-A₂-R₇の基を表わし、ここで

R₅

A₁は直接結合又は-CH-を表わし、

Yは水素原子又は-COR₆を表わし、

15

R₅は水素原子、低級アルキル基又はアラルキルを表わし、

R₆はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基又は

(ここで、R₈及びR₉は同一もしくは相異なり、それぞれ水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はS、O及びNから選ばれる1又は2個のヘテロ原子を含む4~7員の複素環式基を表わすか、或いは

20

R₈とR₉はそれらが結合する窒素原子と一緒にになってさらにS、O及びNから選ばれる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい4~7員

の複素環式環を形成していてもよい)を表わし、

A_2 は直接結合又は低級アルキレン基を表わし、

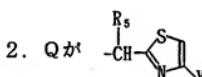
R_7 はシクロアルキル基、アリール基又はインドリル基を表わす、

ただし、 R_1 及び R_2 がイソプロピル基を表わし、 R_3 がsec-ブ

チル基を表わし、 R_4 がメチル基を表わし、そしてQが α - (2-

チアゾリル) フェネチル基を表わす場合を除く、

で示されるテトラベプチド誘導体又はその塩。



(ここで R_5 及びYは請求の範囲第1項の

10

意味を有する)を表わす請求の範囲第1項記載のテトラベプチド誘導体
又はその塩。

3. Yが水素原子を表わす請求の範囲第2項記載のテトラベプチド誘
導体又はその塩。

15

4. R_1 及び R_2 がイソプロピル基を表わし、 R_3 がsec-ブチル基
を表わし、 R_4 がメチル基を表わし、 R_5 がベンジル基を表わし、そして
Yが-COR₆ (ここでR₆は請求の範囲第1項の意味を有する)を表わ
す請求の範囲第2項記載のテトラベプチド誘導体又はその塩。

20

5. Qが- A_2-R_7 の基を表わし、ここで A_2 が低級アルキレン基を
表わす請求の範囲第1項記載のテトラベプチド誘導体又はその塩。

6. R_1 及び R_2 がイソプロピル基を表わし、 R_3 がsec-ブチル基
を表わし、 R_4 がメチル基を表わし、そして R_5 がアリール基を表わす請
求の範囲第5項記載のテトラベプチド誘導体又はその塩。

7. 請求の範囲第1項記載のテトラベプチド誘導体又はその塩を有効

成分とする抗腫瘍剤。

5

10

15

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01005

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁴

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl. ⁵ C07K5/06, A61K37/02

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

Classification System	Classification Symbols
IPC	C07K5/00, A61K37/02

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁶III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁸

Category ⁹	Citation of Document, ¹⁰ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹¹	Relevant to Claim No. ¹²
X	Biochem. Pharmacol., Vol. 40, No. 8 (1990), George R. Pettit et al., "Structure-activity studies with chiral isomers and with segments of the antimitotic marine peptide dolastatin 10" pp. 1859-1864	1-3, 7
X	J. Med. Chem., Vol. 33, No. 12 (1990), George R. Pettit et al., "Chiral modifications of dolastatin 10: the potent cytostatic peptide (19aR)-isodolastatin 10" pp. 3132-3133	1-3, 7
A	Biochem. Pharmacol., Vol. 40, No. 8 (1990), George R. Pettit et al., "Structure-activity studies with chiral isomers and with segments of the antimitotic marine peptide dolastatin 10" pp. 1859-1864	4-6
A	J. Med. Chem., Vol. 33, No. 12 (1990), George R. Pettit et al., "Chiral modifications of dolastatin 10: the	4-6

* Special categories of cited documents: ¹⁰

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step if the document is combined with one or more other prior documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

A document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

October 28, 1992 (28. 10. 92)

Date of Mailing of this International Search Report

November 17, 1992 (17. 11. 92)

International Searching Authority

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

potent cytostatic peptide (19aR)-
isodolastatin 10" pp. 3132-3133

V. OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:
1. Claim numbers ..., because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claim numbers ..., because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claim numbers ..., because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 92/ 01005

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. CL ⁸ C07K5/06, A61K37/02		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
I P C	C07K5/00, A61K37/02	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献のカタログ番号	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	Biochem. Pharmacol., 第40巻, 第8号(1990) George R. Pettit, et al [Structure-activity studies with chiral isomers and with segments of the antimitotic marine peptide dolastatin 10] pp. 1859-1864	1-3, 7
X	J. Med. Chem., 第33巻, 第12号(1990) George R. Pettit, et al [Chiral modifications of dolastatin 10: the potent cytostatic peptide (19aR)-isodolastatin 10] pp. 3132-3133	1-3, 7
A	Biochem. Pharmacol., 第40巻, 第8号(1990) George R. Pettit, et al [Structure-activity studies with chiral isomers]	4-6
* 引用文献のカタログ 「A」特に開示のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」図面による顯示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献		
「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出版と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため引用するもの 「X」特に開示のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に開示のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当事者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献		
IV. 認証		
国際調査を完了した日 28.10.92	国際調査報告の発送日 17.11.92	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官	4 H 8 3 1 8 前田 雄彦

第2ページから続く情報

	(重複の続き)	
	and with segments of the antimitotic marine peptide dolastatin 10] pp. 1859-1864	
A	J. Med. Chem., 第33巻, 第12号 (1990) George R Pettit, et al 「Chiral modifi- cations of dolastatin 10: the potent cytostatic peptide (19aR)-isodolastatin 10」 pp. 3132-3133	4-6
V. <input type="checkbox"/> 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見		
次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。		
1. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。		
2. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。		
3. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されている。		
VI. <input type="checkbox"/> 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見		
次に述べるようこの国際出願には二以上の発明が含まれている。		
1. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。		
2. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____		
3. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____		
4. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかつた。		
追加手数料異議の申立てに関する注意		
<input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。		
<input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかつた。		